TRƯỜNG TRUNG CẤP QUỐC TẾ MEKONG



GIÁO TRÌNH

MÔN HỌC: LÝ THUYẾT BÀO CHẾ

NGÀNH: Y SĨ, DƯỢC SĨ

TRÌNH ĐỘ TRUNG CẤP

Ban hành kèm theo Quyết định số…… /2022/QĐ-TCQTMK ngày … tháng … năm 2022 của Hiệu trưởng Trường Trung cấp Quốc tế Mekong

Thành phố Cần Thơ, năm 2022

LỜI GIỚI THIỆU

Giáo trình **Lý thuyết Bào chế** được biên soạn theo chương trình đào tạo dược sỹ trung cấp do Bộ Thương Binh ban hành, dùng làm tài liệu giảng dạy cho giáo viên và học tập cho học sinh dược trung cấp.

Giáo trình được biên soạn dựa trên mục tiêu, yêu cầu, nội dung và thời gian quy định trong chương trình giáo dục môn học **Lý thuyết Bào chế**. Nội dung bám sát được yêu cầu kiến thức cơ bản, chính xác khoa học, cập nhật vào thực tiễn Việt Nam.

Trong quá trình biên soạn, chúng tôi có thể mắc một số sai sót, rất mong nhận được ý kiến đóng góp của các bạn đồng nghiệp và học sinh để hoàn thiện giáo trình **Lý thuyết Bào chế**.

Cần Thơ, ngày 26 tháng 05 năm 2022

Tham gia biên soạn:

1. ThS. Nguyễn Ngọc Trâm

2. DS. Lê Thành Cát

MỤC LỤC

CHƯƠNG TRÌNH MÔN HỌC

Tên môn học: BÀO CHẾ
Mã môn học: MH15
Thời gian thực hiện: 120 giờ (Lý thuyết: 28 giờ; Thực hành: 87 giờ, Kiểm tra: 05 giờ)

I.Vị trí, tính chất môn học

– Vị trí: Môn học này cung cấp cho học sinh những kiến thức và kỹ năng cơ bản về bào chế, khái niệm các dạng thuốc thông thường, tiêu chuẩn chất lượng, kỹ thuật pha chế.

– Tính chất: Là môn học bắt buộc.

II. Mục tiêu

– Về kiến thức: Trình bày được khái niệm, tiêu chuẩn chất lượng, kỹ thuật bào chế các dạng thuốc thông thường.

– Về kỹ năng: Nhận biết và sử dụng đúng kỹ thuật các dụng cụ, trang thiết bị thông dụng dùng trong bào chế thuốc. Bào chế được một số công thức thuốc theo quy trình.

– Về năng lực tự chủ và trách nhiệm: Rèn luyện được tác phong thận trọng, chính xác, trung thực và vô khuẩn trong bào chế thuốc.

III. Nội dung môn học

Nội dung tổng quát và phân bố thời gian

Số TT	Tên chương, mục	Thời gian (giờ)			
		Tổng số	Lý thuyết	Thực hành	Kiểm tra
1	Bài 1: Đại cương về môn bào chế học	1	1		
2	Bài 2: Các kỹ thuật thường sử dụng trong bào chế	27	10	15	2
3	Bài 3: Kỹ thuật bào chế các dạng thuốc	92	17	72	3
	Cộng	**120**	**28**	**87**	**5**

IV. Điều kiện thực hiện môn học

1. Phòng học chuyên môn hóa/ nhà xưởng: Phòng học lý thuyết, thực hành.
2. Trang thiết bị máy móc: Máy vi tính, máy chiếu.
3. Học liệu, dụng cụ, nguyên vật liệu: Sile bài giảng, tài liệu, bảng, phấn viết.
4. Các điều kiện khác: Mạng Internet.

V. Nội dung và phương pháp, đánh giá

1. Nội dung

– Về kiến thức: Trình bày được khái niệm, tiêu chuẩn chất lượng, kỹ thuật bào chế các dạng thuốc thông thường.

– Về kỹ năng: Nhận biết và sử dụng đúng kỹ thuật các dụng cụ, trang thiết bị thông dụng dùng trong bào chế thuốc. Bào chế được một số công thức thuốc theo quy trình.

– Về năng lực tự chủ và trách nhiệm: Có thái độ tự giác trong học tập, chủ động tham gia hoạt động nhóm, giải các bài tập ứng dụng và tuân thủ quy định về thời gian của giảng viên.

2. Phương pháp

– Kiểm tra thường xuyên: 01 điểm kiểm tra hệ số.

– Kiểm tra định kỳ: 01 điểm kiểm tra.

– Thi kết thúc môn học: Thi viết, sử dụng câu hỏi truyền thống cải tiến và câu hỏi thi trắc nghiệm.

VI. Hướng dẫn thực hiện môn học

1. Phạm vi áp dụng môn học

Chương trình môn học được sử dụng để giảng dạy cho trình độ Trung cấp.

2. Hướng dẫn về phương pháp giảng dạy, học tập môn học

– Đối với giáo viên, giảng viên:

+ Sử dụng các trang thiết bị và hình ảnh để minh họa trực quan trong giờ học.

+ Môn học đi sâu vào kỹ năng thực hành, sau mỗi bài học học sinh cần có bài tập về nhà để vận dụng kiến thức vào thực tiễn.

– Đối với người học: Người học cần chủ động nghiên cứu tài liệu, hoàn thành bài tập được giao và luyện tập ngoài giờ.

3. Những trọng tâm chương trình cần chú ý

Người dạy cần bám sát nội dung của chương trình chi tiết và thực tế tình hình diễn ra trong suốt quá trình giảng dạy để xác định những nội dung chính.

4. Tài liệu tham khảo

– Giáo trình môn học Bào chế của Trường.

- Giáo trình môn học Bào chế của trường Trung học Dược – Bộ Y tế.

ĐẠI CƯƠNG VỀ BÀO CHẾ HỌC

MỤC TIÊU

- Kể được mục tiêu và nội dung nghiên cứu của môn bào chế.
- Trình bày được các khái niệm cơ bản hay dùng trong bào chế: dạng thuốc, dược chất, tá dược, thành phẩm, biệt dược, thuốc gốc.
- Trình bày được cách phân loại các dạng thuốc.
- Kể được những nét sơ lược lịch sử phát triển ngành bào chế.

NỘI DUNG

1. Đại cương về bào chế học

1.1. Định nghĩa

Bào chế học là môn khoa học chuyên nghiên cứu cơ sở lý luận và kỹ thuật thực hành về pha chế, sản xuất, kiểm tra chất lượng, đóng gói, bảo quản các dạng thuốc và các chế phẩm bào chế.

1.2. Mục tiêu của môn bào chế

Nghiên cứu dạng bào chế phù hợp với mỗi dược chất cho việc điều trị bệnh

Nghiên cứu kỹ thuật bào chế các dạng thuốc bảo đảm tính hiệu nghiệm, tính không độc hại, và độ ổn định của thuốc.

Xây dựng ngành bào chế học Việt Nam khoa học, hiện đại, dựa trên thành tựu y dược học thế giới và vốn dược học cổ truyền dân tộc.

1.3. Nội dung nghiên cứu của môn bào chế

Mỗi một dược chất ít khi dùng một mình mà thường kèm theo những chất phụ (tá dược) vì vậy nghiên cứu kỹ thuật điều chế thuốc gồm:

Xây dựng công thức: Dược chất và tá dược (Lượng dược chất, tá dược, tỷ lệ).

Xây dựng qui trình bào chế các dạng thuốc: thuốc mỡ, thuốc tiêm, thuốc viên.v.v

Nghiên cứu kiểm tra chất lượng các chế phẩm của các dạng thuốc.

Nghiên cứu bao bì đóng gói và bảo quản các dạng thuốc.

Sử dụng và đổi mới trang thiết bị phục vụ chế biến, bào chế, v.v…

1.4. Vị trí của môn bào chế

Bào chế là môn học kỹ thuật, ứng dụng thành tựu của nhiều môn học cơ bản, cơ sở và nghiệp vụ của ngành. Thí dụ:

Toán tối ưu được ứng dụng để thiết kế công thức và quy trình kỹ thuật cho dạng bào chế.

Vật lí, hóa học được vận dụng để đánh giá tiêu chuẩn nguyên liệu và chế phẩm bào chế, để nghiên cứu độ ổn định xác định tuổi thọ của thuốc, để đánh giá sinh khả dụng của thuốc, để lựa chọn điều kiện bao gói, bảo quản…

Dược liệu, dược học cổ truyền được vận dụng trong việc chế biến, đánh giá chất lượng các phế phẩm bào chế đi từ nguyên liệu là dược liệu.

Sinh lí – giải phẫu, dược động học được vận dụng trong nghiên cứu thiết kế dạng thuốc và các giai đoạn sinh dược học của dạng thuốc (lựa chọn đường dùng và vấn đề giải phóng, hòa tan và hấp thu dược chất từ dạng bào chế).

Dược lực, dược lâm sàng ứng dụng để phối hợp dược chất trong dạng bào chế, để hướng dẫn sử dụng chế phẩm bào chế…

Các quy chế, chế độ về hoạt động chuyên môn nghề nghiệp được vận dụng trong thiết kế, xin phép sản xuất và lưu hành chế phẩm bào chế.

Tóm lại bào chế học là môn học tổng hợp, vận dụng kiến thức của nhiều lĩnh vực khoa học. Trong chương trình đào tạo dược sĩ đại học, bào chế là môn học nghiệp vụ cốt lõi, được giảng sau khi người học đã có những kiến thức cơ bản về môn học có liên quan.

1.5. Một số khái niệm liên quan đến thuốc

1.5.1.Thuốc hay dược phẩm

Là sản phẩm có nguồn gốc động vật, thực vật, khoáng vật, sinh học được bào chế để dùng cho người nhằm mục đích phòng bệnh, chữa bệnh, chẩn đoán bệnh, phục hồi, điều chỉnh chức năng của cơ thể, làm giảm cảm giác một bộ phận hay toàn thân, làm ảnh hưởng quá trình sinh đẻ, làm thay đổi hình dáng cơ thể.

1.5.2. Dạng thuốc (dạng bào chế hoàn chỉnh)

Dạng thuốc là hình thức trình bày của dược chất để đưa dược chất đó vào cơ thể với mục đích tiện dụng, dễ bảo quản và phát huy tối đa tác dụng điều trị của dược chất.

Thí dụ: Dạng viên nang để uống, dạng thuốc kem để bôi ngoài da, v.v…

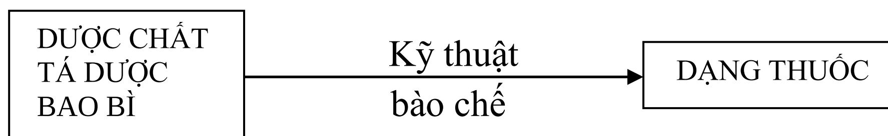


Viên nang để uống



Kem NEWGI 5 để bôi ngoài da, trị mụn

Thành phần của một dạng thuốc:



Dược chất hay hoạt chất: là tác nhân tạo tác động sinh học được sử dụng nhằm các mục đích điều trị, phòng hay chẩn đoán bệnh.

Khi đưa vào dạng thuốc, dược chất có thể bị giảm hoặc thay đổi tác động sinh học do ảnh hưởng của tá dược, kỹ thuật bào chế và bao bì. Cho nên cần phải nghiên cứu kỹ để tránh ảnh hưởng của các phụ gia (tá dược, bao bì, v.v)

Tá dược: là các chất phụ không có tác dụng dược lý, được thêm vào trong công thức nhằm tạo ra các tính chất cần thiết cho quá trình bào chế, bảo quản, sử dụng của thuốc.

Tá dược có ảnh hưởng đến tác dụng điều trị của thuốc, do đó tá dược phải được lựa chọn một cách thận trọng tùy theo từng dạng thuốc và từng chế phẩm cụ thể.

Bao bì: được chia làm:

- Bao bì cấp I: là bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc do đó cũng được xem như là thành phần của dạng thuốc.

Thí dụ:

Ống, lọ, chai chứa dung dịch thuốc tiêm

Vỉ hoặc chai, lọ chứa thuốc viên

- Bao bì cấp II: là bao bì bên ngoài không tiếp xúc trực tiếp với thuốc

Thí dụ:

Hộp giấy chứa thuốc tiêm.

Hộp chứa vỉ thuốc

Bao bì cấp I và bao bì cấp II đều quan trọng vì cùng đóng vai trò trong việc trình bày, nhận dạng, thông tin và bảo vệ thuốc.

1.5.3. Thuốc biệt dược:

Được hiểu là một dược phẩm được điều chế trước, trình bày trong một bao bì đặc biệt và được đặc trưng bởi một tên thương mại riêng của nhà sản xuất.

Thí dụ: Newgifar (ketoconazol 2%), Newgi 5, Newneo, NEWHOT gel, Panadol 500mg





1.5.4. Thuốc gốc hay thuốc generic:

Là thuốc mang tên gốc của hoạt chất, đã qua giai đoạn độc quyền và được sản xuất phổ biến, thường mang tên thuốc là tên hoạt chất.

<u>Thí dụ:</u> Clotrimazole 1%, ketoconazol 2%, Aspirin, POVIDON iodine 10%, Acetaminophen 500mg



1.5.5. Một số thuật ngữ dùng trong bào chế:

Tiếng latin	**Tiếng việt**	**Tiếng anh**	**Tiếng pháp**
Aqua	Nước	Water	Eau
Aqua destilla	Nước cất	Distilled water	Eau distillée
Aerosolum	Thuốc sol khí	Aerosol	Aérosol
Auristillarum	Thuốc nhỏ tai	Ear drop	Goutte auriculaire
Bolus	Viên tễ	Bolus	Bol
Capsula	Viên nang	Capsule	Capsule, gélule
Cataplasma	Thuốc đắp	Cataplasm	Cataplasme
Collumtorium	Thuốc rơ miệng	Collutory	Collutoire
Collyrium	Thuốc nhỏ mắt	Eye drop	Collyre
Comprimatum, Tabletta	Viên nén	Tablet	Comprimé
Creama	Thuốc crem (kem)	Cream	Crème
Dragee	Viên bao đường	Sugar coated tablet	Comprimé dragée
Elixir	Cồn thuốc ngọt	Elixir	Elixir
Emulsum, emulsio	Nhũ tương	Emulsion	Emulsion
Emplastrum	Thuốc dán	Adhesive plaster	Emplastre
Extractum	Cao	Extract	Extrait
Gargarisma	Thuốc súc miệng	Gargle	Gargarisme
Granula	Thuốc cốm	Granule	Granulés
Gutta, guttae	Giọt	Drop	Goutte
Inhalatio	Thuốc xông mũi họng	Inhaler	Inhaler
Injectio	Thuốc tiêm	Injection	Soluté injectable
Linimentum	Thuốc xoa	Liniment	Liniment

Lotio	Thuốc xức	Lotion	Lotion
Mixtura	Hợp dịch	Mixture	Mixture
Pasta	Bột nhão	Paste	Pâte
Pastillus	Thuốc ngậm	Lozenge	Pastille
Pilula	Viên hoàn	Pills	Pilules
Pulvis, pulveris	Thuốc bột	Powder	Poudre
Sirupus	Siro	Sirup	Sirop
Solutio	Dung dịch	Solution	Solution
Suppositoria rectalis	Thuốc đặt trực tràng	Rectal suppository	Suppositore rectale
Suppositoria vaginalis	Thuốc dặt âm đạo	Vaginal suppository	Suppositore vaginale
Suspensio	Hỗn dịch	Suspension	Suspension
Tinctura	Cồn thuốc	Tincture	Teinture
Unguentum, Pomata	Thuốc mỡ	Oinment	Pommade

1.6. Phân loại:

1.6.1. Theo thể chất

Giáo trình bào chế dạy theo cách phân loại này:

Các dạng thuốc lỏng: Dung dịch thuốc, siro, potio, cao lỏng, hỗn dịch, nhũ tương....

Các dạng thuốc mềm: cao mềm, thuốc mỡ, thuốc đạn, thuốc trứng,

Các dạng thuốc rắn: thuốc bột, viên nén, nang cứng, thuốc cốm...

1.6.2. Theo đường dùng

Trong sử dụng thuốc thường được phân loại theo cách này: Tiêm, uống....

1.6.3. Theo cấu trúc hệ phân tán:

Trong mỗi dạng thuốc lỏng, mềm, các dược chất được phân tán ở mức độ khác nhau trong môi trường phân tán, người ta có thể xếp các dạng bào chế thành các nhóm sau:

Các dạng thuốc thuộc hệ phân tán đồng thể: các dược chất được phân tán dưới dạng phân tử hoặc ion như các loại dung dịch thuốc (trong suốt). VD: Dung dịch MYCOFA

Các dạng thuốc thuộc hệ phân tán dị thể: dược chất và các chất phụ khác phân tán dưới dạng hạt nhỏ như các hỗn dịch thuốc, nhũ tương thuốc (đục: Calcigenol)

Các dạng thuốc thuộc hệ phân tán cơ học: thuốc bột, thuốc viên (các hạt trong nhau).

VD: viên nén Natri Bicarbonat 450mg

Tuy nhiên cũng có thể trong một chế phẩm có nhiều hệ phân tán.

Giáo trình này được biên soạn theo cấu trúc phân loại này.

1.6.4. Theo nguồn gốc công thức:

Thuốc pha chế theo công thức Dược Điển: là chế phẩm bào chế ghi trong các tài liệu chính thức của ngành, các tài liệu Quốc gia, ví dụ: dung dịch Iod 1% (DĐVN II, T.3, tr. 161)

Công thức:

Iod...................................... 1g
Kali iodid.......................... 2g
Nước cất vừa đủ (vđ)......... 100ml

Cách pha chế, tiêu chuẩn chất lượng, đóng gói bảo quản được ghi trong DĐ. Người pha chế phải thực hiện đúng như đã ghi trong tài liệu, không được tự ý thay đổi.

Thuốc pha chế theo đơn: là những chế phẩm pha chế theo đơn của thày thuốc, nội dung của đơn thuốc thường bao gồm: mệnh lệnh pha chế (Rp), công thức pha chế, dạng bào chế cần pha (Mf....), số lượng cần pha, hướng dẫn cách dùng (DS.)

Ví dụ 1: Rp
Natri hiposulfit.......... 5g
Siro đơn..................... 25 ml
Nước cất vđ. .... 80 ml
M.f.potio
D.S. uống mỗi lần một thìa canh, ngày ba lần

Ví dụ 2: Rp
Paracetamol........................0,5 g
Bơ cacao vđ........................1,5 g
M.f. supp. D.t.đ No 6
(Trộn và làm thành thuốc đạn, cho liều như thế)
D.S. đặt một viên khi đau

Ví dụ 3: Rp
Magie sulfat........................50 g
M.f. p. D. in p. aeq. No 10
(Trộn làm thành thuốc bột chia thành những phần bằng nhau 10 gói)
D.S. Mỗi ngày uống một gói hoà tan trong 100 ml nước
Tác dụng nhuận tràng.

Khi điều chế một đơn thuốc người pha chế phải kiểm tra lại đơn thuốc (phải đúng quy chế, thành phần, liều lượng, tương kỵ...) tự xây dựng quy trình pha chế.

Pha chế theo đơn thường được tiến hành ở qui mô nhỏ tại các khoa dược bệnh viện hoặc ở hiệu thuốc.

2. Sơ lược lịch sử phát triển của ngành bào chế học

Lịch sử môn học bào chế không tách rời lịch sử của ngành dược học và của y học nói chung. Những hoạt động về y và dược học đã có từ khi loài người thành hình.

Trong thời kỳ Thượng cổ việc chế biến và dùng thuốc chỉ đóng khung trong phạm vi gia đình hay thị tộc do gia trưởng hay tộc trưởng đảm nhận.

Cùng với sự tiến bộ của xã hội loài người, dần dần những hoạt động này trở thành một chức trách xã hội do những người chuyên nghiệp phụ trách.

2.1. Trên thế giới

Quá trình phát triển bào chế học nói riêng và của y dược nói chung có thể được chia ra 4 thời kỳ:

Thời kỳ tôn giáo

Các tài liệu như "Bản thảo thần nông" của Trung quốc, "Vedas" của Ấn độ, "Ebers" của Ai cập… đã mô tả các dạng thuốc giống như thuốc bột, thuốc viên, thuốc cao, cao dán…

Thường thường các phương pháp trị liệu thô sơ này được khoác lên một cái vỏ huyền bí của tôn giáo và đây là trở lực chính đối với sự phát triển của nền y dược học trong thời kỳ này.

Thời kỳ triết học

Bao trùm lên thời kỳ này là danh tiếng của các thầy thuốc người Hy lạp và La mã như Platon, Socrat, Aristot, họ nhận thấy không thể tách rời y dược học với việc nghiên cứu con người, song họ vẫn còn nghiêng về lý thuyết nhiều hơn.

Năm 400 trước Công nguyên, Hypocrat là người đầu tiên đưa khoa học vào thực hành y học, ông chủ trương rằng lý luận phải dựa trên thực nghiệm. Tất cả các kiến thức của Hypocrat được tổng hợp trong từ điển "Bách khoa Y học", sách này vẫn còn ảnh hưởng mạnh mẽ đến tận thế kỷ XVII sau này.

Từ 131 – 210 sau Công nguyên, Galien đã viết nhiều sách về y học, về thành phần của thuốc (dựa trên 4 tính: nóng, lạnh, khô, ẩm). Chính ông là người đầu tiên đề ra các công thức và cách điều chế thuốc dùng trong điều trị bệnh và phân loại các thuốc men. Dó đó ông được coi là người đặt nền móng cho ngành dược nói chung và môn bào chế học nói riêng và người ta đã lấy tên ông đặt cho môn bào chế học (Pharmacie galénique).

Thời kỳ thực nghiệm

Trong thời kỳ này các cuộc tranh luận suông đã dần dần được thay thế bằng những bài mô tả dựa trên quan sát và trên thực nghiệm.

Càng ngày người ta càng thấy rằng phải khảo sát các chất qua thực nghiệm rồi mới dùng để làm thuốc. Các thuốc có nguồn gốc hóa học được sử dụng ngày càng nhiều đã dẫn đến sự xuất hiện và phát triển một số hoạt động mới khác, làm cho ngành Dược phân biệt hẳn với ngành y. Ngành dược trở thành một ngành độc lập.

Thời kỳ khoa học

Từ thế kỷ XIX trở đi ngành dược nói chung và môn bào chế học nói riêng đã có những bước phát triển mạnh mẽ chưa từng thấy so với các thời kỳ trước nhờ sự phát triển những tiến bộ của các ngành có liên quan như hóa học, vật lý, sinh học… Người ta đã bắt đầu thử tác dụng chữa bệnh của các hợp chất tự nhiên, các dược liệu và trình bày chúng dưới các dạng bào chế, đi sâu nghiên cứu tìm hiểu xem trạng thái vật lý và tính chất hoá học của dược chất, các chất phụ gia. Nói cách khác, bào chế học đã đi sâu nghiên cứu từng dược chất, tìm ra dạng thuốc mới cho tác dụng dược lý tốt nhất trên cơ sở ứng dụng các tiến bộ kỹ thuật của các ngành khoa học kỹ thuật có liên quan và các kết quả nghiên cứu về sinh dược học, nhiều dạng thuốc mới đã ra đời như dạng thuốc có tác dụng kéo dài, thuốc viên nhiều lớp giải phóng các dược chất ở những thời điểm khác nhau…. Ngành công nghiệp dược phẩm ra đời.

2.2. Ở Việt Nam

Nền y dược học dân tộc đã phát triển rất sớm. Trong quá trình lao động để sinh tồn, đấu tranh liên tục và gian khổ với thiên nhiên và bệnh tật nhân dân ta đã biết tích luỹ và thu thập nhiều kinh nghiệm phong phú trong việc phòng và chữa bệnh.

Từ đời Hồng bàng (2900 năm trước công nguyên), người Giao chỉ đã biết dùng gừng, mật ong, hương phụ, thường sơn… để làm thuốc, cho trẻ em đeo các túi bùa đựng trầm hương, địa liền, hạt mùi… để phòng bệnh.

Thời kỳ Bắc thuộc: đã có sự trao đổi y học của ta và y học của Trung quốc, số dược liệu Việt nam được khai thác và sử dụng tăng dần.

Đời Nhà Trần (thế kỉ XII – XIV), nền y dược học có nhiều tiến bộ như đã biết tổ chức trồng vườn thuốc, rừng thuốc… Tiêu biểu cho thời kỳ này là danh y Nguyễn Bá Tĩnh hiệu là Tuệ Tĩnh đã có công lớn đề ra chủ trương "Nam dược trị Nam nhân" và bộ sách "Nam dược thần hiệu" còn được lưu truyền đến ngày nay.

Dưới triều Lê (TK XIV – XVII) danh y Lê Hữu Trác hiệu là Hải Thượng Lãn Ông với bộ sách "Hải Thượng Y Tông Tâm Lĩnh" một bộ sách quý của nền y dược học Việt Nam. Ông đã áp dụng một cách sáng tạo y học Trung Quốc vào hoàn cảnh Việt Nam, đã xây dựng và áp dụng nhiều bài thuốc nam có giá trị, đã đào tạo được nhiều học trò. Ông là người có công lớn trong việc xây dựng ngành dược Việt Nam.

Thời kỳ Pháp thuộc: Trường đại học y dược Đông Dương được thành lập (1902), trong đó có Bộ môn bào chế (1935). Nhiều biệt dược được đưa vào nước ta, một số cửa hàng pha chế theo đơn ra đời ở các thành phố lớn, pha chế các dạng thuốc thông thường như thuốc bột, thuốc nước, thuốc mỡ…. Sự tràn lan của thuốc ngoại làm cho ngành bào chế Việt Nam bị lãng quên.

Sau Cách mạng tháng tám: ngành dược đã phát triển mạnh và đã được chú trọng xây dựng, nhiều xí nghiệp dược phẩm Trung ương được thành lập. Các khoa dược bệnh viện cũng pha chế nhiều loại thuốc nhất là các loại dịch truyền.

Sau khi thống nhất đất nước, nhất là từ ngày có chính sách đổi mới, nhiều xí nghiệp dược phẩm đã tích cực đổi mới trang thiết bị và quy trình công nghệ. Nhiều thiết bị và kỹ thuật mới được đưa vào nước ta như máy dập viên năng suất cao, máy đóng nang, máy ép vỉ, máy bao màng mỏng tự động, máy tạo hạt tầng sôi, máy đóng hàn ống tiêm tự độn…. Do vậy, dạng bào chế thực sự đã được đổi mới về hình thức.

3. Dược Điển Việt Nam & Dược Thư quốc gia Việt Nam

3.1. Dược Điển Việt Nam

Là một tài liệu chính làm cơ sở cho việc pha chế, kiểm nghiệm chất lượng thuốc. Dược điển là một văn bản nhà nước trong đó ghi các tiêu chuẩn chất lượng mà các hoạt chất, tá dược, các dạng thuốc… phải đáp ứng. Dược điển qui định thành phần các chất, cách pha chế và kiểm nghiệm một số dạng thuốc và chế phẩm. Dược điển định kỳ được bổ sung và tái bản.

Trước kia, ngành dược nước ta vẫn phải sử dụng dược điển của nước ngoài. Từ thập niên 60, dù đất nước vẫn còn khó khăn nhưng ngành dược nước ta đã bắt tay xây dựng DĐVN lần thứ I. Từng thời kỳ, cùng với sự tiến bộ của khoa học, DĐVN ngày càng được hoàn thiện hơn và chất lượng cao hơn. Hiện nay DĐVN đã ấn bản lần thứ IV (năm 2010).

3.2. Dược Thư Quốc Gia Việt Nam

Sử dụng thuốc một cách hợp lý, an toàn và hiệu quả cho người bệnh là một trong hai mục tiêu cơ bản của Chính Sách Quốc Gia Về Thuốc của Việt Nam do Thủ Tướng Chính phủ ban hành ngày 20/06/1996. Và Dược thư quốc gia Việt Nam ra đời trong hoàn cảnh đó.

Dược thư quốc gia Việt Nam là tài liệu chính thức của Bộ Y Tế về hướng dẫn sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, hiệu quả. Đồng thời đây cũng là sách cung cấp những thông tin quan trọng, chính xác, trung thực về thuốc, để các thầy thuốc tra cứu, cân nhắc trước khi quyết định kê đơn và chỉ định dùng thuốc cho mỗi người bệnh cụ thể.

Dược thư quốc gia Việt Nam bao gồm 20 chuyên luận chung giới thiệu những vấn đề tổng quát như tác dụng không mong muốn của thuốc, nguyên tắc dùng thuốc cho trẻ em, tương tác thuốc, ngộ độc và thuốc giải độc, dị ứng và cách xử trí… và 500 chuyên luận cho những thuốc thường dùng. Trong từng chuyên luận về thuốc có giới thiệu về mã phân loại giải phẫu - điều trị - hóa học (Anatomic Therapeutic Chemical ATC), dạng thuốc, tính chất dược lý và cơ chế tác dụng, chỉ định, chống chỉ định, tác dụng phụ không mong muốn và cách xử trí, liều lượng và cách dùng…

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời ngắn các câu hỏi từ 1 đến 15

1. Bào chế học là môn. ...(a)..... chuyên nghiên cứu cơ sở lý luận và kỹ thuật thực hành về. ...(b).... sản xuất, kiểm tra. ...(c) . ..., đóng gói, bảo quản các dạng thuốc và các chế phẩm bào chế.

2. Mục tiêu của môn bào chế

- Nghiên cứu. ...(a)....... chế phù hợp với mỗi dược chất cho việc điều trị bệnh
- Nghiên cứu. .....(b)............ các dạng thuốc bảo đảm tính hiệu nghiệm, tính không độc hại, và độ ổn định của thuốc.
- Xây dựng ngành bào chế học Việt Nam. ....(c)......., dựa trên thành tựu y dược học thế giới và vốn dược học cổ truyền dân tộc.

3. Nội dung nghiên cứu của môn bào chế

- Xây dựng. ....(a)........: Dược chất và tá dược (Lượng DC, TD, tỷ lệ).
- Xây dựng. .....(b)......... bào chế các dạng thuốc: VD: TM, Ttiêm, Tviên.
- Nghiên cứu kiểm tra. .....(c)........ các chế phẩm của các dạng thuốc.
- Nghiên cứu. ....(d)........ đóng gói và bảo quản các dạng thuốc.
- Sử dụng và đổi mới trang thiết bị phục vụ chế biến, bào chế, v.v…

4. Vị trí của môn bào chế: là môn học tổng hợp, vận dụng. ....(a)..... của nhiều lĩnh vực. ...(b)..... Trong chương trình đào tạo dược sĩ, bào chế là môn học. ...(c).... cốt lõi, được giảng sau khi người học đã có những kiến thức cơ bản về môn học có liên quan.

5. Thuốc hay dược phẩm là sản phẩm có. .....(a)..... động vật, thực vật, khoáng vật, sinh học được. ....(b)..... để dùng cho người nhằm. ....(c)..... phòng bệnh, chữa bệnh, chẩn đoán bệnh, phục hồi, điều chỉnh chức năng của cơ thể, làm giảm cảm giác một bộ phận hay toàn thân, làm ảnh hưởng quá trình sinh đẻ, làm thay đổi hình dáng cơ thể.

6. Dạng thuốc (dạng bào chế hoàn chỉnh)

Dạng thuốc là. ...(a).... trình bày của dược chất để đưa dược chất đó vào. ....(b).... với mục đích tiện dụng, dễ bảo quản và phát huy tối đa tác dụng. ....(c)..... của dược chất. Thí dụ: Dạng viên nang để uống, dạng thuốc mỡ để bôi xoa ngoài da, v.v…

7. Ba thành phần của một dạng thuốc:

A.
B.
C.

8. Dược chất hay hoạt chất: là tác nhân tạo. .....(a)..... sinh học được sử dụng nhằm các mục đích. ....(b)......, phòng hay. .....(c)....... bệnh.

9. Khi đưa vào dạng thuốc, dược chất có thể bị giảm hoặc thay đổi. ...(a)..... sinh học do. ....(b)..... của tá dược,. ...(c)....... bào chế và bao bì. Cho nên cần phải nghiên cứu kỹ để tránh ảnh hưởng của các phụ gia (tá dược, bao bì, v.v.....)

10. Tá dược: là các chất phụ không có. ....(a).... dược lý, được thêm vào trong công thức nhằm. ....(b).... các tính chất cần thiết cho quá trình. ....(c)...., bảo quản, sử dụng của thuốc.
11. Tá dược có. .....(a)..... đến tác dụng điều trị của thuốc, do đó tá dược phải được. .....(b)..... một cách thận trọng tùy theo từng. .....(c)...... và từng chế phẩm cụ thể.
12. Bao bì cấp I là bao bì. ....(a)..... trực tiếp với thuốc do đó cũng được xem như là. .....(b).... của dạng thuốc. Ví duï: Ống, lọ, chai chứa dung dịch. ...(c).....Vỉ hoặc chai, lọ chứa thuốc viên
13. Bao bì cấp II là bao bì bên. ....(a)..... không. ....(b)..... trực tiếp với thuốc. Ví dụ hộp giấy. ....(c)...... thuốc tiêm, hộp chứa vỉ thuốc

Bao bì cấp I và bao bì cấp II đều quan trọng vì cùng đóng vai trò trong việc trình bày, nhận dạng, thông tin và bảo vệ thuốc.

14. Thuốc biệt dược: Được hiểu là một dược phẩm được. ...(a).... trước, trình bày trong một bao bì. ....(b).... và được đặc trưng bởi một tên. ...(c)..... riêng của nhà sản xuất. Thí dụ: Aspegic, Efferalgan 500mg, Panadol 500mg
15.Thuốc gốc hay thuốc generic: Là thuốc mang tên gốc của. ...(a)...., đã qua giai đoạn. ....(b)..... và được sản xuất phổ biến, thường mang tên thuốc là tên. ....(c)..... Thí dụ: Aspirin, Ampicillin 500mg, Acetaminophen 500mg

Chọn một trả lời đúng nhất các câu từ 16 đến 31

16. Một số ví dụ các dược chất hay hoạt chất như sau:

A. Aspirin, Ampicillin, Acetaminophen
B. Paracetamol, Cefalosporin, Vastaren
C. Paldol, Amoxilin, Cezil
D. Nitroglycerin,Risordan,Calcitrol

17. Một số tá dược thuốc viên thường gặp:

A. Tinh bột, Gelatin, Talc
B. Bột gạo, Đường, Cồn.
C. Avicel, Eudragit, Magiê stearat
D. Cả hai a và b đúng.

18. Ví dụ một số thuốc gốc-generic:

A. Aspirin 50 mg, Paracetamol 500mg, Paldol 500mg
B. Aspirin 50 mg, Acetaminophen 500mg, Ampicillin 500mg
C. Panadol 500mg, Calci D, Tatanol Extra
D. Haginat 125 mg, Tatanol, Vastaren

19. Có thể phân loại theo nhiều cách. Thông thường là

A. 3 cách: Theo đường dùng, Theo cấu trúc hệ phân tán, Theo nguồn gốc công thức
B. 4 cách: Theo thể chất, Theo đường dùng, Theo cấu trúc hệ phân tán, Theo nguồn gốc công thức
C. 5 cách: Theo thể chất, Theo đường dùng, Theo cấu trúc hệ phân tán, Theo nguồn gốc công thức và Theo công thức dược dụng
D. 6 cách: Theo thể chất, Theo đường dùng, Theo cấu trúc hệ phân tán, Theo nguồn gốc công thức, Theo công thức dược dụng và Theo đơn (toa) bác sĩ

20. Theo thể chất có các dạng:

A. Các dạng thuốc lỏng: Dung dịch thuốc, siro, potio, cao lỏng, hỗn dịch, nhũ tương,. ...
B. Các dạng thuốc mềm: cao mềm, thuốc mỡ, thuốc đạn, thuốc trứng,
C. Các dạng thuốc rắn: thuốc bột, viên nén, nang cứng, thuốc cốm,...

D. Cả ba A, B, C đều đúng

21. Theo đường dùng (trong sử dụng thuốc thường được phân loại theo cách này):

A. Tiêm.
B. Uống.
C. Ngoài da, v.v....
D. Cả ba A, B, C đều đúng.

22. Theo cấu trúc hệ phân tán, người ta có thể xếp các dạng bào chế thành các nhóm sau:

A. Các dạng thuốc thuộc hệ phân tán đồng thể:
B. Các dạng thuốc thuộc hệ phân tán dị thể:
C. Các dạng thuốc thuộc hệ phân tán cơ học
D. Cả ba A, B, C đều đúng

23. Thuốc pha chế theo công thức dược dụng:

A. Là chế phẩm bào chế ghi trong các tài liệu chính thức của ngành, các tài liệu Quốc gia, ví dụ: dung dịch Iod 1% (DĐVN II, T.3, tr. 161)
B. Là chế phẩm bào chế ghi theo baùc só
C. Là chế phẩm bào chế ghi theo yêu cầu điều trị bệnh nhân
D. Là chế phẩm bào chế ghi theo đề nghị của dược sĩ

24. Thuốc pha chế theo đơn:

A. Là những chế phẩm pha chế theo đơn của thày thuốc,
B. Nội dung của đơn thuốc thường bao gồm mệnh lệnh pha chế (Rp), công thức pha chế, dạng bào chế cần pha (Mf.. ..),
C. Số lượng cần pha, hướng dẫn cách dùng (DS.)
D. Câu A, B, C kết hợp: đúng

25. Khi điều chế một đơn thuốc người pha chế

A. Phải kiểm tra lại đơn thuốc (phải đúng quy chế, thành phần, liều lượng, tương kỵ...), tự xây dựng quy trình pha chế.
B. Khỏi cần kiểm tra, thực hiện theo yêu cầu đơn thuốc
C. Người pha chế thực hiện pha chế theo đơn như đã ghi
D. Cả ba A, B, C đều đúng

26. Pha chế theo đơn thường được tiến hành

A. Ở tất cả các cơ sở bào chế sản xuất thuốc
B. Ở qui mô nhỏ tại các khoa dược bệnh viện hoặc ở hiệu thuốc.
C. Chỉ ở bệnh viên
D. Chỉ thực hiện ở hiệu thuốc

27. Ở Việt Nam, Nền y dược học dân tộc đã phát triển rất sớm. Đời Nhà Trần (thế kỉ XII – XIV), …

A. Tiêu biểu cho thời kỳ này là Danh y Nguyễn Bá Tĩnh hiệu là Tuệ Tĩnh
B. Tiêu biểu cho thời kỳ này là Danh y Lê Hữu Trác hiệu là Hải Thượng Lãn Ông với bộ sách "Hải Thượng Y Tông Tâm Lĩnh"
C. Tiêu biểu cho thời kỳ này là Hoa Đà
D. Tiêu biểu cho thời kỳ này là Hồ Đắc Di

28. Ở Việt Nam, Nền y dược học dân tộc đã phát triển rất sớm. Dưới triều Lê (TK XIV – XVII) Tiêu biểu cho thời kỳ này là:

A. Danh y Lê Hữu Trác hiệu là Hải Thượng Lãn Ông với bộ sách "Hải Thượng Y Tông Tâm Lĩnh" một bộ sách quý của nền y dược học Việt Nam.
B. Danh y Nguyễn Bá Tĩnh hiệu là Tuệ Tĩnh đề ra chủ trương "Nam dược trị Nam nhân" và bộ sách "Nam dược thần hiệu" còn được lưu truyền đến ngày nay.

C. Bác sĩ Phạm Ngọc Thạch
D. Bác sĩ Nguyễn Văn Hưởng

29. Dược điển Việt Nam là:

A. Là một tài liệu chính làm cơ sở cho việc pha chế, kiểm nghiệm thuốc.
B. Dược điển là một văn bản nhà nước trong đó ghi các tiêu chuẩn chất lượng.
C. Dược điển qui định thành phần các chất, cách pha chế và kiểm nghiệm một số dạng thuốc và chế phẩm. Dược điển định kỳ được bổ sung và tái bản.
D. Cả ba A, B, C đều đúng

30. Dược điển Việt Nam, cho đến nay đã có:

A. Dược điển Việt Nam III (năm 2002)
B. Dược điển Việt Nam IV (năm 2010)
C. Dược điển Việt Nam V (năm 2007)
D. Dược điển Việt Nam VI (năm 2007)

31. Dược thư quốc gia Việt Nam là:

A. Tài liệu chính thức của Bộ Y tế về hướng dẫn sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, hiệu quả.
B. Là sách cung cấp những thông tin quan trọng, chính xác, trung thực về thuốc,
C. Để các thầy thuốc tra cứu, cân nhắc trước khi quyết định kê đơn và chỉ định dùng thuốc cho mỗi người bệnh cụ thể.
D. Cả ba a, b, c: đúng

Trả lời đúng sai các câu hỏi từ 32 đến 47

32. Môn bào chế giúp lựa chọn kỹ thuật bào chế phù hợp với các dạng thuốc (Đ/S)
33. Thuốc là sản phẩm có nguồn gốc sinh học (Đ/S)
34. Tá dược ảnh hưởng đến độ bền vững và khả năng giải phóng dược chất của dạng thuốc (Đ/S)
35. Bao bì thứ cấp tiếp xúc trực tiếp với thuốc (Đ/S)
36. Panadol 500mg là thuốc generic (Đ/S)
37. Ampicillin, Amoxilin, Nitroglycerin là tá dược (Đ/S)
37. Tinh bột, Mg.stearat, Talc là dược chất (Đ/S)
38. Panadol 500 mg, là thuốc dạng viên nén (Đ/S)
39. Sirô là dạng thuốc thể chất mềm (Đ/S)
40. Pomade Phenergan thuộc dạng thốc thể chất mềm (Đ/S)
41. Thuốc mỡ Tetracyclin là dạng thuốc lỏng (Đ/S)
42. Thuốc nhỏ mắt Cloraxin (Cloramphenicol) 0,4% là dạng thuốc lỏng (Đ/S)
43. Thuốc viên paracetamol 500 mg dùng đường uống (Đ/S)
44. Thuốc mỡ Tetracyclin dùng đường uống (Đ/S)
45. Dịch NaCl 0,9% 500 ml dùng để tiêm truyền (Đ/S)
46. Thuốc đạn dùng đường uống (Đ/S)
47. Thuốc Nizoral Cream 5g là dạng thuốc dùng ngoài (Đ/S)

BÀI 1. CÂN VÀ KỸ THUẬT SỬ DỤNG CÂN TRONG BÀO CHẾ

MỤC TIÊU

1. Biết được các loại cân thường được sử dụng trong bào chế.
2. Nêu được các điểm cần lưu ý khi sử dụng cân.
3. Liệt kê được trình tự của các phép cân đơn, cân kép.
4. Biết được công dụng và sử dụng thành thạo các phép cân kép Borda và cân kép Medeleeb.
5. So sánh hai phép cân đơn và cân kép.

NỘI DUNG

1. CÁC LOẠI CÂN THƯỜNG SỬ DỤNG TRONG BÀO CHẾ

1.1. Cân phân tích:

- Sức cân tối đa 200g.
- Sai số < 0,1mg.
- Cân phân tích có các kiểu cân một quang, cân hai quang, có dùng điện và không dùng điện.

1.2. Cân kỹ thuật: (thường sử dụng trong bào chế)

- Sức cân tối đa 200g.
- Độ chính xác 0,02 – 0,05g.
- Có các kiểu cân: cân đĩa (cân Roberval), cân quang (cân Trébuchet).

Cách đọc thăng bằng cân:

- Cân đĩa: Đòn cân nằm ngang và kim chỉ số 0
- Cân quang: Kim dao động đối xứng qua số 0.

1.3. Cân thường: có nhiều loại

- Loại nhỏ: sức cân 500g, độ chính xác 0,5g.
- Loại lớn: sức cân 5 – 10kg, độ chính xác 5 – 10g.
- Các kiểu gồm: cân đĩa, cân đồng hồ, cân đòn.

2. LƯU Ý KHI SỬ DỤNG CÂN

- Lau cân sạch sẽ.
- Lót đĩa cân bằng giấy trắng, sạch có xếp chéo.
- Khi cân phải ngồi, đứng chính diện với bảng chia độ của cân.
- Dùng kẹp để gắp quả cân.
- Khi cầm các chai hóa chất, nhãn chai phải hướng lên trên để dễ nhìn tiện kiểm soát và hóa chất không dính nhãn.
- Lấy hóa chất rắn bằng vẩy mica, carton...
- Lấy hóa chất lỏng bằng đũa thủy tinh, pipette, hoặc becher.
- Các hóa chất dễ chảy lỏng, các chất oxy hóa mạnh phải cân trên mặt kính đồng hồ.
- Thêm bớt hóa chất, quả cân phải nhẹ nhàng.
- Không được thêm bớt các quả cân hoặc vật cân khi cân chưa ở trạng thái nghỉ.

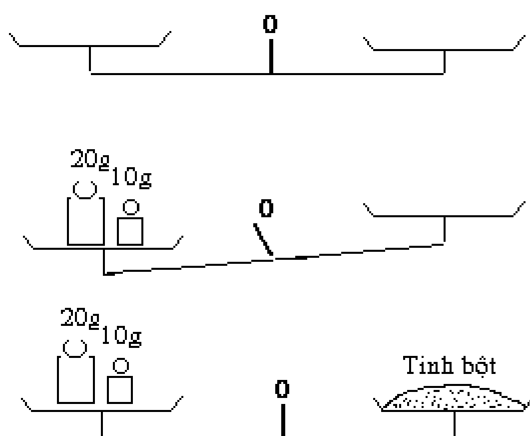
- Khi thả cân nghỉ hay cho cân dao động phải làm nhẹ nhàng tránh hư hại cho cân.
- Xem kết quả thăng bằng khi kim chỉ số 0 hoặc khi kim dao động quanh vị trí 0.

3. CÁC PHÉP CÂN (áp dụng đối với cân kỹ thuật)

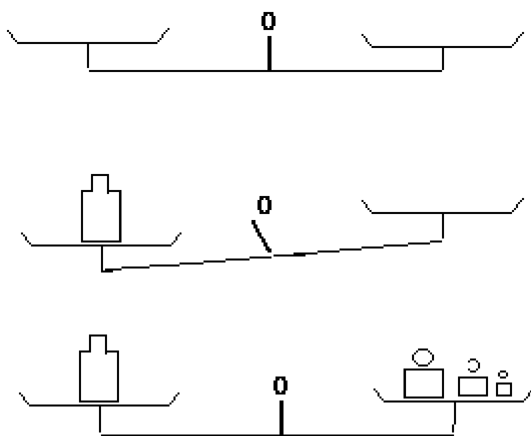
3.1. Phép cân đơn:

- Cân một lần.
- Phải thăng bằng cân trước khi cân.
- Ít áp dụng vì bị ảnh hưởng của tay đòn cân lên kết quả.

Ví dụ 1: Cân 30g tinh bột.

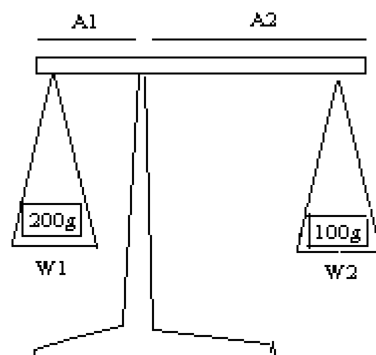


Ví dụ 2: Tìm khối lượng lọ đựng thuốc



Lưu ý: Sử dụng quả cân từ lớn đến nhỏ.

Nhận xét:



Khi cân đơn, lúc vật cân và quả cân thăng bằng nhau, ta có 2 momen bằng nhau:

W1A1= W2A2

Và 200 x 2 = 100 x 4

Vì vậy trong phép cân đơn, chiều dài của 2 cánh tay đòn ảnh hưởng đến phép cân.

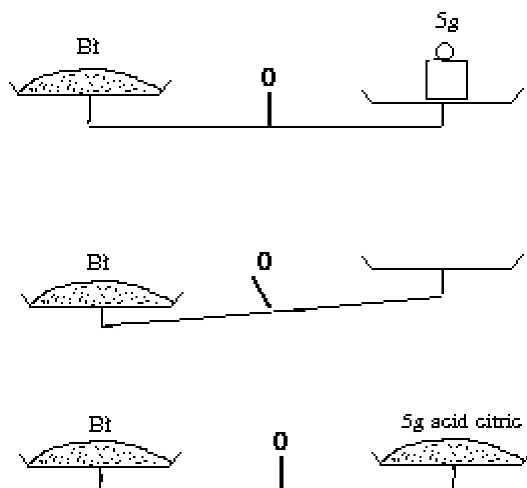
3.2. Phép cân kép:

Mục đích: để loại trừ sai số do ảnh hưởng chiều dài 2 cánh tay đòn.

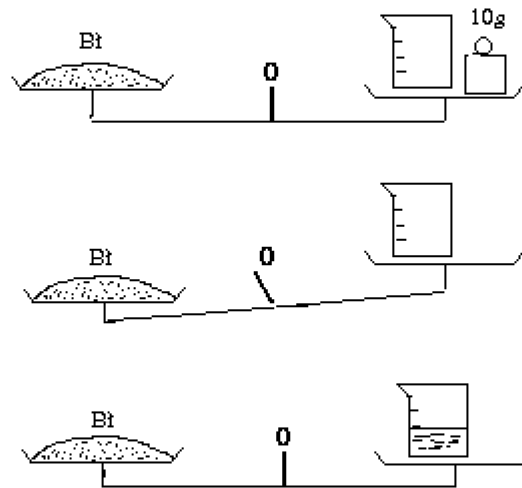
- Cân hai lần.
- Không cần thăng bằng cân trước.
- Bì được giữ nguyên trong hai lần thăng bằng.
- Ở lần thăng bằng thứ 2 trên cùng một đĩa cân trọng lượng của quả cân và vật cân được thay thế nhau.

3.2.1.Cân kép Borda:

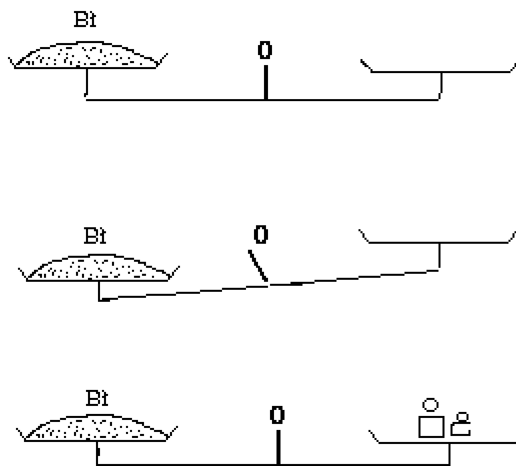
Ví dụ 1: Cân 5g acid citric



Ví dụ 2: Cân 10g siro đơn



Ví dụ 3: Tìm khối lượng của 10 viên thuốc

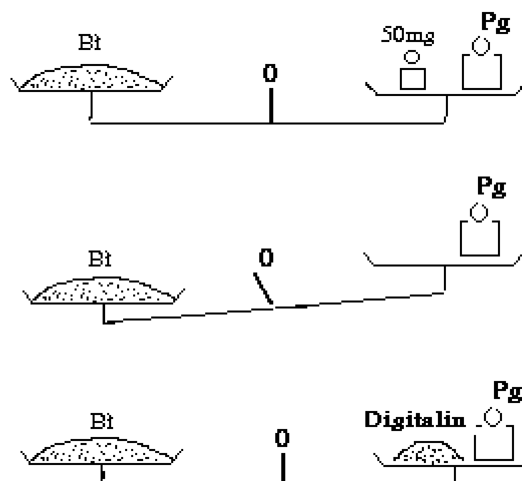


Lưu ý: Sử dụng quả cân từ lớn đến nhỏ.

3.2.2.Cân kép Mendeleeb:

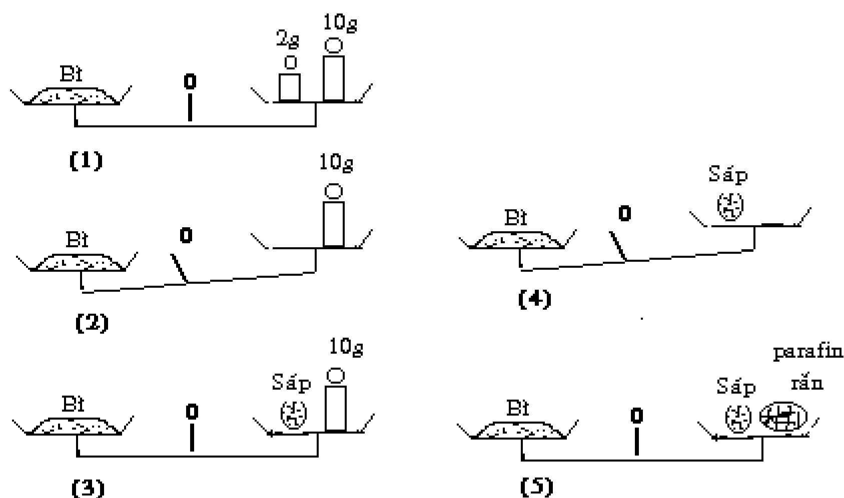
Áp dụng để cân các khối lượng thật nhỏ, nhất là các chất độc A, B.

Ví dụ 1: Cân 50mg Digitalin



Áp dụng để cân nhiều chất cùng một lúc:

Ví dụ: Cân 10g Parafin rắn, 2g sáp ong.



4. VÍ DỤ:

4.1. Tìm khối lượng một vật bằng phép cân đơn, cân kép Borda.

- Tìm khối lượng mặt kính đồng hồ.
- Tìm khối lượng ly nước.

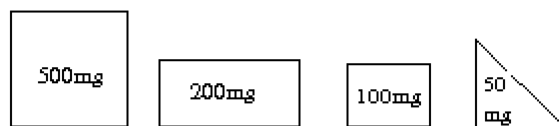
4.2. Cân kép:

Cân kép Borda:

- Cân chất rắn: + Cân 1,25g Magie hydrocarbonat.
  + Cân 2,6g bột Talc.
- Cân chất lỏng: + Cân 12,3g Glycerin.
  + Cân 30g nước.

Cân kép Medeleeb:

- Cân 50 mg Digitalin.
- Cân 1,2 g Lanolin và 2,4g Vaselin trên mặt kính đồng hồ.



CÁC QUẢ CÂN ƯỚC PHÂN

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời ngắn các câu từ 48 đến 50

Câu 48: Kể tên 4 loại cân hay được sử dụng trong ngành Dược

A. C.

B. D. Cân vi phân tích

Câu 49: Hai phương pháp cân áp dụng cho cân kỹ thuật

A. B.

Câu 50: Ba tiêu chuẩn của một cân tốt

A.

B.

C.

Trả lời đúng sai các câu từ 51 đến 60

Câu 51: Cân là dụng cụ để xác định khối lượng

Câu 52: Cấu tạo của cân dựa vào nguyên tắc thăng bằng

Câu 53: Quả cân được làm bằng kim loại bền

Câu 54: Các quả cân nhỏ dưới 1g có hình dạng và kích thước khác nhau

Câu 55: Cân phân tích có độ chính xác kém hơn cân kỹ thuật

Câu 56: Cân kỹ thuật có độ chính xác đến 0,02 g

Câu 57: Cân phân tích có độ chính xác đến 0,1 mg

Câu 58: Số lần cân thăng bằng ở phương pháp cân đơn ít hơn cân kép

Câu 59: Cân kép Borda để cân mỗi lần một chất

Câu 60: Cân kép Mendeleev để cân vật có khối lượng lớn

Chọn một trả lời đúng nhất cho các câu từ 61 đến 62

Câu 61: Cân là dụng cụ để xác định:

A. Tỉ khối

B. Tỉ trọng

C. Khối lượng

D. Trọng lượng

E. Tất cả các câu trên

Câu 62: Thao tác nào không đúng trong khi cân:

A. Thêm bớt quả cân nhẹ nhàng

B. Cân trong giới hạn cho phép của cân

C. Đặt cân vào chỗ bằng phẳng, vững chắc

D. Thêm bớt quả cân liên tục ngay khi cân dao động

E. Dùng kẹp để lấy quả cân

BÀI 2. KỸ THUẬT ĐONG ĐO TRONG BÀO CHẾ THUỐC VÀ PHA CỒN

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- Kể được tên các dụng cụ đong đo thường dùng trong pha chế.
- Sử dụng đúng kỹ thuật các dụng cụ đong đo thường dùng trong pha chế.
- Phân biệt được độ cồn thật và độ cồn biểu kiến.
- Trình bày được cách xác định độ cồn.
- Tính toán, pha chế cồn đúng kỹ thuật và độ cồn.
- Điều chỉnh được độ cồn mới pha.

NỘI DUNG

1. DỤNG CỤ ĐO THỂ TÍCH

Chọn dụng cụ có dung tích gần với thể tích muốn lấy

1.1. Ống đong (Eprouvette)

- Ống hình trụ bằng thủy tinh, trên thân ống có chia vạch đều nhau theo dung tích và ghi số ml
- Thường dùng loại ống đong : 5ml, 10ml, 25ml, 50ml, 100ml, 250ml, 500ml, 1000ml. Ống đong càng nhỏ thì đong càng chính xác và ngược lại. Trong kiểm nghiệm thuốc dùng ống đong có nút mài để đong các chất dễ bay hơi, chất độc.
- Chọn ống đong có dung tích gần với thể tích muốn lấy
- Cầm ống đong thẳng đứng
- Nhìn đọc kết quả ngang tầm mắt

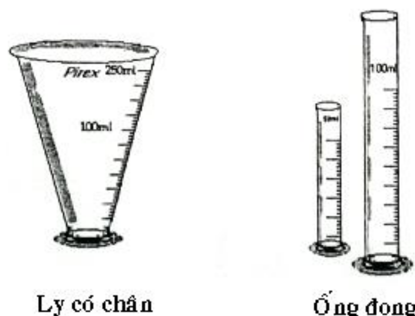
  + Chất lỏng thấm ướt thành bình : Đọc thể tích ứng với mặt khum lõm của bề mặt chất lỏng đối với những chất lỏng trong suốt, màu nhạt. Đối với chất lỏng đục hoặc có màu đậm nhìn ở mặt ngang của chất lỏng.

  + Chất lỏng không thấm ướt thành bình : Đọc thể tích ứng với mặt khum lồi.

1.2. Ly có chân (Verre à pied)

Ly hình nón ngược bằng thủy tinh, thân ly có vạch không đều nhau, ở dưới vạch thưa, càng lên trên càng hẹp dần và ghi số ml.

Thường dùng các loại ly có chân : 10ml, 25ml, 50ml, 100ml, 250ml, 500ml, 1000ml. Độ chính xác của ly có chân kém hơn ống đong. Ly có chân dùng để hòa tan thuốc nên ở đáy ly được mài nhám để tăng độ ma sát.



Ly có chân Ống đong

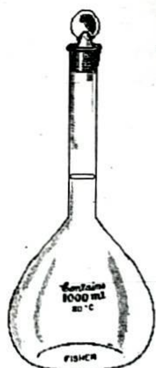
1.3. **Bình định mức**

Bình cầu bằng thủy tinh, cổ nhỏ và cao, đáy bằng, trên cổ bình có vạch định mức (vòng, ngấn), thân bình có ghi số ml.

Bình định mức thường dùng có dung tích là: 10ml, 50ml, 100ml, 500ml…dùng để pha chế các dung dịch dùng trong kiểm nghiệm thuốc hòa tan bằng cách lắc.

1.4. **Ống hút (pipette) :** có nhiều loại

- Ống hút thường : ống bằng thủy tinh, thân không chia vạch, dùng để hút chất lỏng cho vào dụng cụ đong để có dung tích cần thiết.
- Ống hút có vạch : thân ống chia vạch đến 0,1ml hoặc nhỏ hơn, dùng đong các chất lỏng với dung tích ít, cần chính xác. Thường dùng các loại ống hút có dung tích 1ml, 2ml, 3ml.
- Ống hút chính xác : giữa thân ống có bầu phình to, trên bầu ghi dung tích 1ml, 2ml, 5ml, 10ml. 50ml, phía trên bầu có một vòng ngấn hoặc loại có 2 vòng ngấn phía trên và phía dưới bầu để giới hạn chính xác khi lấy chất lỏng.
- Ống định lượng (Burettes) : thân ống được chia vạch chính xác tới 0,01ml, dùng để định lượng các dung dịch khi kiểm nghiệm thuốc.
- Cầm ống thẳng đứng.
- Dùng ngón trỏ khô để điều chỉnh thể tích hoặc lấy giọt. **Không thổi để lấy giọt cuối cùng trong ống hút**







Bình định mức Ống hút khắc độ Ống hút chính xác

1.5. **Cốc có mỏ (bécher)**

Có loại không chia vạch, có loại chia vạch khá đều nhau, dùng để hòa tan các chất trong dung dịch khi cần đun nóng nhờ đũa khuấy, dùng để ước lượng thể tích.

2. DỤNG CỤ ĐO TỶ TRỌNG

2.1. Tỷ trọng kế : có hai loại

- Tỷ trọng kế thường có chia vạch không đều nhau, số nhỏ ở trên, số lớn ở dưới gần bầu) cho dễ đọc.
- Tỷ trọng kế chính xác được xếp thành từng bộ, mỗi bộ 15 cái hoặc 20 cái và có một hình thù đặc biệt. Phần chia vạch để đọc có số ghi.

2.2. Phù kế Baumé : có hai loại

- Phù kế Baumé đo tỷ trọng lớn hơn 1, phần chia vạch để đọc từ 0-66, làm 66 khoảng đều nhau, mỗi khoảng là một độ Baumé (số 0 ở trên cùng, số 66 ở dưới cùng).

- Phù kế Baumé đo tỷ trọng các chất lỏng nhỏ hơn 1, phần chia vạch đọc từ 10-20 làm 10 khoảng đều nhau, mỗi khoảng là một độ Baumé (số 20 ở trên cùng, số 10 ở dưới cùng)

2.3. Cồn kế (Alcool mètre)

Là phù kế chia vạch từ 0 – 100 ở +15^{0}C. Vạch 0 tương ứng khi thả vào trong nước cất ở 15^{0}C và vạch 100 khi thả vào Ethanol tuyệt đối ở +15^{0}C. Khoảng cách từ 0 – 100 chia thành 100 khoảng, khoảng cách nhỏ dần từ 0 – 20 và lớn dần từ 30 – 100. Mỗi vạch biểu thị 1% thể tích Ethanol nguyên chất trong hỗn hợp (cách đo và tính như xem bài)

Hiện nay, có dụng cụ vừa là cồn kế và có cả nhiệt kế

3. KỸ THUẬT SỬ DỤNG CÁC DỤNG CỤ ĐONG, ĐO

3.1. Sử dụng các dụng cụ đong thể tích

- Đong chất lỏng không màu thì rót từ từ chất lỏng vào ống đong đến gần ngang vạch cần đong, sau thêm từng giọt theo đũa thủy tinh vào thành ống đong đến mức vòng cung mặt thoáng của chất lỏng ngang vạch.
- Đong chất lỏng có màu thì tương tự như trên, nhưng chỉ cần cho đến mức mặt thoáng của chất lỏng ngang vạch cần đong là được.
- Nếu đong chất lỏng là chất độc, acid mạnh, chất gây kích ứng thì phải dùng ống hút có quả bóp cao su để lấy chất lỏng đó trong tủ hốt.
- Đối với dung dịch mới pha cần phải để ổn định mới đọc kết quả để tránh sai số do co thể tích (như pha cồn)
- Sử dụng ống hút, ống hút nhỏ giọt phải cầm thẳng đứng, nhỏ từ từ từng giọt kế tiếp nhau.
- Khi dùng xong, phải rửa sạch các dụng cụ ngay, tráng nước cất, làm khô, đặt vào các giá chuyên dùng và tránh bụi.

3.2. Sử dụng các dụng cụ đo tỷ trọng

- Chuẩn bị dụng cụ đo, nhiệt kế, ống đong thích hợp.
- Rót chất lỏng vào ống đong thích hợp.
- Thả từ từ dụng cụ đo theo chiều thẳng đứng vào giữa ống đong tới khi chạm đáy ống, buông tay nhẹ nhàng, không cho dụng cụ đo chạm vào thành ống.
- Nhúng nhiệt kế vào chất lỏng trong ống đong (cho ngập quá bầu thủy ngân), theo dõi nhiệt độ đến mức ổn định, đọc và ghi nhiệt độ trên nhiệt kế.
- Đọc và ghi kết quả ở dụng cụ đo.
- Đối chiếu bảng, tính kết quả.
- Rửa sạch dụng cụ, sắp xếp gọn gàng.

4. PHA CỒN

4.1. KHÁI NIỆM VỀ CỒN

Trong các loại cồn, cồn etylic (C_2H_5OH) được sử dụng rộng rãi nhất trong ngành Dược. Nó có thể hoà tan các acid, các kiềm hữu cơ, các ancaloid vá muối của chúng…Khi trộn lẫn etylic với nước sẽ có hiện tượng toả nhiệt và thể tích hỗn hợp thu được nhỏ hơn tổng thể tích của cồn và nước tham gia vào hỗn hợp.

Cồn có ưu điểm là có tác dụng sát trùng. Một số dược chất vững bền trong cồn hơn là nước. Còn có tác dụng bảo quản và góp phần vào việc tăng cường tác dụng điều trị của thuốc.

Nhược điểm của cồn là không hoàn toàn trơ về mặt dược lý, dễ bay hơi, dễ cháy làm đông vón anbumin, các enzym và dễ bị oxy hoá.

* Phân biệt về độ cồn

+ Độ cồn là số mililit ethanol nguyên chất có trong 100 mililit dung dịch cồn.

+ Độ cồn thực : là độ cồn đo được bằng alcol kế ở nhiệt độ 15^0C.

+ Độ cồn biểu kiến : là độ cồn đo được bằng alcol kế không phải ở nhiệt độ 15^0C.

Trong thực tế cồn đo được thường là độ cồn biểu kiến, nên cần phải chuyển sang độ cồn thực bằng một trong hai cách sau :

Nếu độ cồn biểu kiến nhỏ hơn 56^0 thì áp dụng công thức qui đổi sau :

$$T = B - 0,4\,(t^0\,C - 15^0\,C)$$

T : độ cồn thực cần xác định
B : độ cồn biểu kiến đo được
t^0 C : nhiệt độ của cồn lúc đo
0,4 : hệ số điều chỉnh

Ví dụ 1 : Độ cồn đo được là 42^0 ở 10^0 C, thì độ cồn thực sẽ là:

$$T = 42 - 0,4\,(10 - 15) = 44^0$$

Ví dụ 2 : Độ cồn đo được là 50^0 ở 25^0 C, thì độ cồn thực sẽ là:

$$T = 50 - 0,4\,(25 - 15) = 46^0$$

Nếu độ cồn biểu kiến lớn hơn 56^0, thì ta phải tra "bảng tìm độ cồn thực" ở DĐVN hoặc các tài liệu chuyên môn khác (Bảng Gaylucssac).

Ví dụ 3 : Độ cồn đo được 60^0 ở 20^0C, tra bảng sẽ được độ cồn thực là $58,2^0$

4.2. KỸ THUẬT PHA CỒN

4.2.1. Pha cồn cao độ với nước cất để có cồn thấp độ

Áp dụng công thức :

$$V_1C_1 = V_2C_2 \quad (1)$$

$$V_1 = \frac{C_2 \times V_2}{C_1}$$

V_1 : thể tích cồn cao độ cần lấy để pha.
C_1 : độ cồn của cồn cao độ cần lấy để pha.
V_2 : thể tích cồn thấp độ muốn pha.
C_2 : độ cồn của cồn thấp độ muốn pha.

Ví dụ 4 :Pha 300 ml cồn 60^0 từ cồn 90^0 đo ở 15^0C thì cách tính như sau :

Cồn 90^0 ở 15^0C là độ cồn thực

Số ml cồn 90^0 cần lấy để pha là :

$$V_1 = \frac{300x60}{90} = 200ml$$

Đong 200 ml cồn 90^0, thêm nước cất vừa đủ 300ml sẽ được cồn 60^0 cần pha.

4.2.2. Pha cồn cao độ với cồn thấp độ để được cồn trung gian muốn pha.

Áp dụng công thức :

$V_1(C_1 - C_3) = V_2 (C_2 - C_3)$ (2)

$$V_1 = \frac{C_2 - C_3}{C_1 - C_3} \times V_2$$

V_1 : thể tích cồn cao độ cần lấy để pha

C_1 : độ cồn thực của cồn cao độ cần lấy để pha

V_2 : thể tích cồn trung gian muốn pha

C_2 : độ cồn thực của cồn trung gian muốn pha

C_3 : độ cồn thực của cồn thấp độ

Ví dụ 5 : Pha 500ml cồn 70^0 từ cồn 90^0 và cồn 50^0 ở 15^0C

4.3. KIỂM TRA ĐIỀU CHỈNH ĐỘ CỒN MỚI PHA

Sau khi pha cồn xong phải để từ 5 – 10 phút để cồn ổn định, dùng cồn kế và nhiệt kế để kiểm tra lại độ cồn.

Trường hợp 1 :Nếu độ cồn thực cao hơn độ cồn muốn pha, thì phải tiếp tục pha loãng (thêm nước)

+ Cách 1: điều chỉnh toàn bộ lượng cồn vừa mới pha

Áp dụng công thức:

$$V_2 = \frac{C_1}{C_2} \times V_1$$

V_2 : thể tích cồn muốn pha

V_1 : thể tích cồn mới pha cao hơn

C_2 : Độ cồn của cồn muốn pha

C_1 : Độ cồn của cồn mới pha cao hơn

Ví dụ 6 :

Pha 600ml cồn 60^0 từ cồn 90^0, nhưng khi kiểm tra lại độ cồn là 63^0 nên cách tính để pha loãng tiếp tục như sau :

Số ml cồn muốn pha : V_2 = (63 : 60) x 600 = 630

Thêm nước cất vào cồn mới pha vừa đủ 630ml sẽ được cồn 60^0 muốn pha.

+ Cách 2 : điều chỉnh một phần lượng cồn vừa mới pha (để cuối cùng thu được 1 lượng cồn nhất định)

Xem như 1 bài toán mới: pha cồn thấp độ từ cồn cao độ (cồn cần điều chỉnh) và nước cất. Áp dụng trở lại công thức 1.

Ở ví dụ 6: Pha 600ml cồn 60^0 từ cồn 90^0, nhưng khi kiểm tra lại độ cồn là 63^0 cao hơn độ cồn cần pha nên cần điều chỉnh bằng cách pha loãng. Lúc này xem như bài toán mới: Pha 600ml cồn 60^o từ cồn 63^o. Áp dụng công thức 1, với cồn cao độ lúc này là cồn 63^o. Tính thể tích côn 63^o cần lấy và bổ sung nước cất vừa đủ 600ml.

Trường hợp 2: Nếu độ cồn thực thấp hơn độ cồn muốn pha, thì phải thêm cồn cao độ:

Cách 1: Tính theo công thức:

$$V_1 = \frac{C_2 - C_3}{C_1 - C_2} \times V_{2}$$

V_1: thể tích cồn cao độ cần thêm

V_2: thể tích cồn vừa mới pha thấp hơn

C_1: độ cồn của cồn cao độ cần thêm

C_2: độ cồn của cồn muốn pha

C_3: độ cồn của cồn vừa mới pha thấp hơn

Ví dụ 7 : Pha 600ml cồn 60^0 từ cồn 90^0 với cồn 30^0, nhưng khi kiểm tra lại độ cồn là 54^0 nên cách tính để điều chỉnh (thêm cồn 90^0) như sau :

Số ml cồn 90^0 cần thêm là : $V_1 = \frac{C_2 - C_S}{C_1 - C_2} \times V_2 = \frac{60-54}{90-60} \times 600 = 120ml$

Đong 120ml cồn 90^0 thêm vào 600ml cồn mới pha thấp hơn sẽ có cồn 60^0 muốn pha.

Cách 2: ***điều chỉnh một phần lượng cồn vừa mới pha (để cuối cùng thu được 1 lượng cồn nhất định)***

Xem như 1 bài toán mới: pha cồn trung gian từ cồn cao độ (ban đầu) và cồn thấp độ (cồn vừa mới pha xong). Áp dụng công thức (2).

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ:

Câu 63: Năm loại dụng cụ đo thể tích

A. B. D.

C. E. Các loại muỗng và ly

Câu 64: Ba loại pipet chính

A. B. C.

Câu 65: Năm loại dụng cụ thủy tinh để pha chế

A. Bình định mức D.

B. E. Bình nón

C.

Câu 66: Ba loại đơn vị đo lường thể tích hay gặp

A. B. C. Microlit (µl)

Trả lời đúng sai các câu từ 67 đến 72

Câu 67: Ống đong dùng để đong, đo các chất lỏng

Câu 68: Ống đong còn dùng để hòa tan các chất

Câu 69: Ống đong dùng để lấy 1 lượng chính xác chất lỏng

Câu 70: Ống đong nhỏ nhất có thể tích 1 ml

Câu 71: Pipet chính xác là pipet có 1 vạch hoặc 2 vạch

Câu 72: Pipet chia vạch (nhiều vạch) chính xác hơn pipet định mức

Chọn câu trả lời tương ứng từ câu 73 đến 74

Câu 73: Dùng ống đong để lấy 1 thể tích

a. 16 ml	A. Ống đong 25 ml
b. 5 ml	B. Ống đong 10 ml
c. 35 ml	C. Ống đong 50 ml
d. 150 ml	D. Ống đong 500 ml
e. 450 ml	E. Ống đong 250 ml

Câu 74: Dùng ống hút để lấy một thể tích

a. 7,5 ml	A. Ống hút 5 ml
b. 3 ml	B. Ống hút 10 ml
c. 1 ml	C. Ống hút chính xác 1 ml
d. Chính xác 1 ml	D. Ống hút thường
e. 3 giọt	E. Ống hút 1 ml

Chọn một trả lời đúng nhất cho các câu từ 75 đến 78

Câu 75: Muỗng súp có thể thích

A. 5 ml
B. 60 ml
C. 15 ml
D. 120 ml
E. 8 ml

Câu 76: Muỗng cà phê có thể tích

A. 5 ml
B. 10 ml
C. 8 ml
D. 60 ml
E. 20 ml

Câu 77: Để chưng cất ở nhiệt độ cao

A. Ly có mỏ
B. Bình định mức
C. Bình cầu đáy bằng
D. Bình cầu đáy tròn
E. Bình nón

Câu 78: Để chứa dung dịch khi định lượng

A. Bình cầu đáy bằng
B. Bình nón
C. Bình cầu đáy tròn
D. Cốc có mỏ
E. Ly có chân

BÀI 3. KỸ THUẬT NGHIỀN TÁN-RÂY-TRỘN ĐỀU

MỤC TIÊU

1. Trình bày được ý nghĩa của việc nghiền, tán, rây, trộn đều.
2. Biết lựa chọn đúng các cối chày để nghiền tán.
3. Phân biệt được 5 cỡ bột và định nghĩa cỡ bột.

NỘI DUNG

1. Nghiền tán

Định nghĩa

Nghiền tán là quá trình làm giảm kích thước các tiểu phân của các chất rắn nhằm

- Giúp cho việc hòa tan dễ dàng.
- Giúp cho việc trộn bột dễ đồng nhất.

Nguyên tắc nghiền bột đơn

- Dược chất có khối lượng lớn thì nghiền trước
- Dược chất có tỷ trọng lớn cần phải nghiền mịn hơn dược chất có tỷ trọng nhỏ.

2. Trộn:

Thực hiện như nghiền nhưng không cần tác động lực mạnh lên khối bột.

Nguyên tắc trộn bột kép:

- - Nguyên tắc đồng lượng: lượng bột cho vào phải tương đương với lượng bột có sẵn trong cối
- - Chất có khối lượng nhỏ cho vào trước, khối lượng lớn cho vào sau.
- - Chất có tỉ trọng nhẹ cho vào sau để tránh bay bụi
- - Chất có màu, dược chất độc khối lượng nhỏ: lót cối bằng chất không màu, không độc

Khi nghiền hay trộn,thỉnh thoảng phải dùng vảy mica vét để bột không dính vào cối.

3. Các dụng cụ nghiền tán và cách sử dụng

3.1. Cối chày

Ở phòng thí nghiệm,cối chày được dùng chủ yếu để nghiền tán và trộn đều các chất rắn,đôi khi còn được dùng để nghiền hòa tan các chất khó tan.

- Phân loại

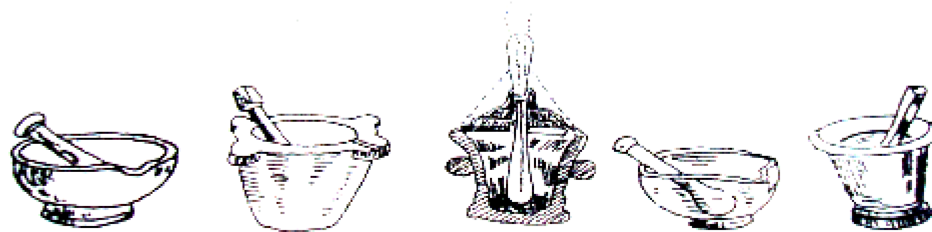
Cối chày có nhiều cỡ và nhiều loại khác nhau, khi dùng phải lựa chọn cối chày có dung tích và bản chất phù hợp với chất cần được nghiền tán.

- Các loại cối chày

- Cối chày bằng kim loại(đồng,sắt) tán các chất là thảo mộc,động vật,khoáng vật rắn.
- Cối chày bằng sành sứ tán trộn các chất là hóa chất.
- Cối chày thủy tinh tán các chất có tính oxy hóa,chất ăn mòn,hấp phụ.
- Cối chày làm bằng mã não nghiền tán các chất cần có độ mịn cao.

- Thao tác

- Nghiền tán: cho chày di chuyển rộng trong lòng cối,có thể bắt đầu từ tâm của đáy cối rồi lan rộng ra thành cối hoặc từ thành cối đi vào đáy cối,đồng thời phải tạo một lực mạnh lên khối bột.



Các loại cối chày

3.2 Các máy nghiền tán

Được sử dụng trong sản xuất công nghiệp,bao gồm:

- Máy nghiền bi
- Máy búa, máy xay búa
- Máy xay vòng đinh

4. Rây

- Để có được những loại bột cùng kích cỡ.
- Rây có nhiều cỡ (số) khác nhau,thành rây thường làm bằng sắt hay bằng đồng,lưới rây có thể làm bằng kim loại (thép không gỉ,đồng…) hoặc bằng sợi tổng hợp (nilon, capron…)
- DĐVN IV phân ra 12 cỡ rây(kim loại) và 5 cỡ bột:
- Bột thô (1400/355) là bột mà không ít hơn 95% phần tử qua được rây số 1400 và không quá 40% qua được rây số 355.
- Bột nửa thô (710/250)
- Bột nửa mịn (355/180)
- Bột mịn (180/125)
- Bột rất mịn (125/90)
- Trong nhà máy sản xuất dược phẩm người ta dùng máy xay đa năng có thể thực hiện lần lượt các nhiệm vụ: xay, tán (nghiền), trộn và rây bột trên cùng một máy.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời ngắn

Câu 1:Hai loại dụng cụ để nghiền tán:

A. B.

Câu 2:Bốn loại cối chày với vật liệu khác nhau:

- C.

B. D.Cối chày bằng đá mã não

Câu 3:Ba loại máy nghiền trong sản xuất công nghiệp:

A. B. C.

Câu 4:Năm cỡ bột theo DĐVN

A.Bột thô D.Bột nửa mịn

B. E.

C.

Chọn một trả lời đúng nhất

Câu 5:Loại cối chày sử dụng nghiền tán các chất là thảo mộc,động vật,khoáng vật rắn

A.Cối chày kim loại C.Cối chày thủy tinh

B.Cối chày mã não D.Cối chày sành sứ

Câu 6:Loại cối chày sử dụng nghiền tán các chất tính oxy hóa,chất ăn mòn,hấp phụ

A.Cối chày kim loại C.Cối chày thủy tinh

B.Cối chày mã não D.Cối chày sành sứ

Câu 7:Loại cối chày sử dụng nghiền tán các chất cần có độ mịn cao

A.Cối chày kim loại C.Cối chày thủy tinh

B.Cối chày mã não D.Cối chày sành sứ

BÀI 4. KỸ THUẬT HÒA TAN – LÀM TRONG

MỤC TIÊU:

- Trình bày được khái niệm về hoa tan và làm trong.
- Kể được 2 phương pháp và 6 yếu tố ảnh hưởng đến quá trình hòa tan.
- Kể được tên các dụng cụ và vật liệu thường dùng để hòa tan và lọc trong dung dịch.

NỘI DUNG:

1. Hòa tan

1.1 Khái niệm :

- Hòa tan là phân tán một chất hay nhiều chất vào trong một môi trường phân tán lỏng để được một hệ đồng nhất gọi là dung dịch. Chất bị phân tán gọi là chất tan. Môi trường phân tán goi là dung môi.
- Chất tan được chiếm tỷ lệ nhỏ hơn dung môi, có thể là chất rắn (đường, muối), chất lỏng (cồn, tinh dầu) hoặc đôi khi có thể là chất khí (CO^2, NO^2).
- Độ hòa tan : Độ hòa tan của một chất là lượng tối đa của chất đó tan được trong một đơn vị thể tích dung môi ở một nhiệt độ nhất định. Một dung dịch như thế gọi là dung dịch bão hòa.

1.2 Các yếu tố ảnh hưởng đến độ tan và quá trình hòa tan:

- Các đặc tính lý hóa của chất tan và dung môi : Những chất có nhiều nhóm thân nước hòa tan nhiều trong dung môi phân cực. Những chất kỵ nước hòa tan trong những dung môi không phân cực.
- Nhiệt độ: Trong đa số trường hợp nhiệt độ không những làm tăng tốc độ hòa tan mà còn làm tăng độ tan của dược chất trong dung môi (ví dụ : AgNO3,có nồng độ bão hòa trong nước ở 30o C là 74% nhưng ở 100oC là 90%. Tuy nhiên không thể làm tăng độ hòa tan bằng cách tăng nhiệt độ khi hợp chất tan là các chất dể bay hơi hay không bền ở nhiệt.
- Áp suất bề mặt của dung môi cũng ảnh hưởng đến quá trình hòa tan.
- Sự có mặt của chất trung gian hòa tan làm cho sự hòa tan thuận lợi bằng những cơ chế khác nhau. Thí dụ Natri salicylat và Natri benzoat giúp cafein hòa tan dễ dàng trong nước. Iod khó tan trong nước nhưng tan nhiều trong dung dich Kaliiodid.

Ngoài ra còn có các yếu tố khác như : Khuấy trộn, siêu âm làm tăng độ hòa tan, pH làm tăng độ hòa tan …

1.3 Các phương pháp hòa tan

1.3.1 Hòa tan thông thường :

Áp dụng khi dược chất dễ tan ở nhiệt độ thường với một dung môi thích hợp.

Thí dụ : Hòa tan Natri clorid,glucose trong nước ….

1.3.2 Hòa tan đặc biệt :

Áp dụng khi dược chất khó tan trong dung môi sử dụng nhưng có thể dể tan hơn khi có mặt một chất trợ tan trong hỗn hợp dung môi.

- Tạo dẫn chất dễ tan: Iod phối hợp KI tạo KI_3 dễ tan
- Hỗn hợp dung môi có thành phần và tỷ lệ thích hợp.
- Chất trung gian hòa tan (chất trợ tan)
- Chất diện hoạt làm tăng độ tan

1.4 Các dụng cụ dùng để hòa tan và cách sử dụng :

Cối chày : Dùng cối có thành cao để hòa tan các dược chất khó tan, khi đó tác dụng lực cơ học để phân tán cho tan. Cho dược chất cần hòa tan vào cối, thêm một lượng dung môi vừa đủ tiến hành nghiền trộn.

Ly có chân : Tốt nhất dùng loại đáy được mày nhám, khi tạo dòng xoáy sẽ làm tăng độ phân tán. Cho dung môi vừa đủ và chất cần hòa tan vào cốc có chân. Một tay giữ chân cốc, tay kia cần đũa thủy tinh (đầu đũa nhẵn) đưa sâu vào và chạm đáy cốc rồi đưa thành vòng tròn từ dưới lên trên và ngược lại (tránh phát ra tiếng kêu) cho tới khi tan hết.

Cốc có mỏ : Dùng để hòa tan những chất dễ tan hay cần hòa tan ở nhiệt độ cao. Cho dung môi vừa đủ và chất cần hòa tan vào cốc rồi khuấy nhẹ hoặc đặt lên nguồn nhiệt gián tiếp qua lưới sắt hay đun cách thủy vừa khuấy cho tới khi tan hết.

Bình cầu hay bình nón : Cho dung môi vừa đủ và chất cần hòa tan vào rồi lắc nhẹ theo vòng tròn cho tới khi tan hết. Có thể đậy kín bằng nút mài hoặc bằng bông mỡ khi hòa tan.

Chai lọ : Áp dụng hòa tan những chất tương đối dễ tan. Cho dung môi và chất cần hòa tan vào dụng cụ rồi chao qua chao lại hoặc lắc nhẹ cho tan hết. Có thể đun cách thủy và đậy nút kín.

Chậu, thùng …

Thiết bị hòa tan : (có khuấy và có bộ phận gia nhiệt hoặc bộ phận làm lạnh).

2. Làm trong :

2.1. Làm trong bằng phương pháp lọc:

2.1.1 Khái niệm

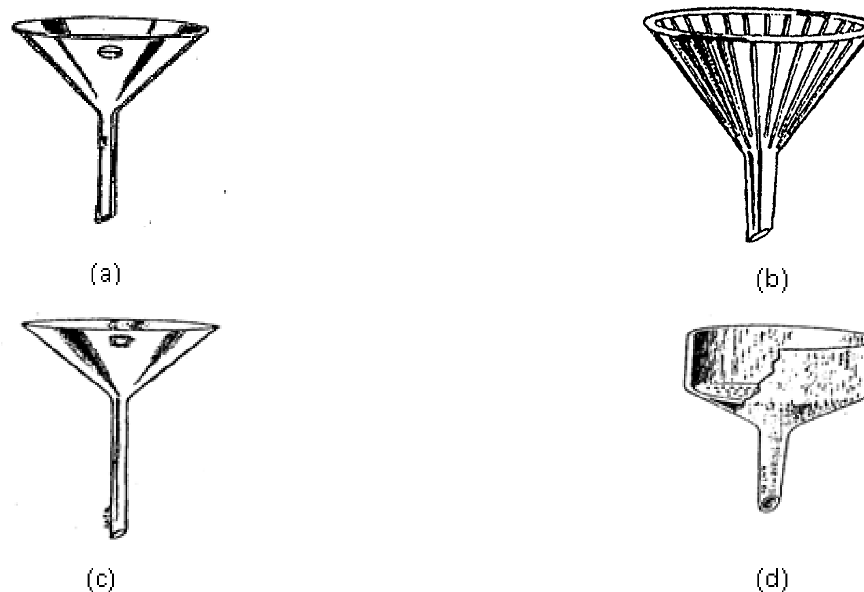
Lọc là quá trình loại phân riêng 2 pha rắn và lỏng ra khỏi bằng cách cho hỗn hợp đi qua lớp vật liệu lọc, pha rắn được giữ lại trên bề mặt vật liệu lọc, pha lỏng đi qua vật liệu lọc chảy xuống bình hứng.Tùy mục đích sử dụng ta thu lấy dung dịch trong hay pha rắn hoặc cả hai.

2.1.2 Các dụng cụ lọc

- **Phễu lọc:** Làm bằng thủy tinh, có nhiều loại kích cỡ khác nhau, thường dùng phễu lọc có dung tích 50ml, 100ml, 250ml, 500ml.

- **Phễu lọc dầu**: Làm bằng thủy tinh dầy, phía trong thành phễu có gờ nhỏ, cuống phễu nhỏ và dài.

- **Phễu thủy tinh xốp:** Có màng lọc là những tấm làm bằng bột thủy tinh được gắn nhau bằng cách đốt nóng và ép lại dùng để lọc các dung dịch cần có độ trong cao (thuốc tiêm)



Hình 5.1. Các loại phễu

2.1.3 Vật liệu lọc

- *Bông thấm nước:* dùng loại sợi dài từ 14 – 20mm, không chứa acid, base, chất khử, các tạp chất khác và phải thấm nước sau 10 giây.

Bông có thể dàn mỏng đều, cắt thành miếng vuông có kích thước nhất định. Đặt bông vào phễu, ấn nhẹ lớp bông cho lọt vào dưới phễu một phần. Nếu dùng cả giấy lọc thì đặt giấy lọc dưới bông.

- *Giấy lọc:* thường dùng loại trắng, không hồ, đồng nhất, không chứa tạp chất (sắt, kim loại nặng, chất béo…). Có các loại giấy lọc:

+ Giấy lọc dầy có thớ to để lọc dung dịch sánh, nhớt như sirô, dầu thuốc.
+ Giấy trung bình để lọc các dung dịch thuốc. Dùng lọc gấp nếp. (Hình 5.2b, Hình 5.2c)
+ Giấy lọc không tro dùng để lấy tủa. Dùng lọc không gấp nếp (Hình 5.2a)

- Màng lọc cellulose
- *Bông thủy tinh:* dùng để lọc các dung dịch có tính ăn mòn hoặc có tính oxy hóa như các acid,base.
- *Vải, len, dạ…* phải đồng nhất, không chứa tạp chất, dùng để lọc các dung dịch không yêu cầu độ trong cao. Khi sử dụng, vải, len, dạ có kích thước xác định được làm thành màng hay quấn quanh dụng cụ lọc, hoặc làm thành túi cho dung dịch lọc chảy qua dễ dàng.

2.1.4 Các phương pháp lọc

Dựa vào áp suất lọc có 3 phương pháp:

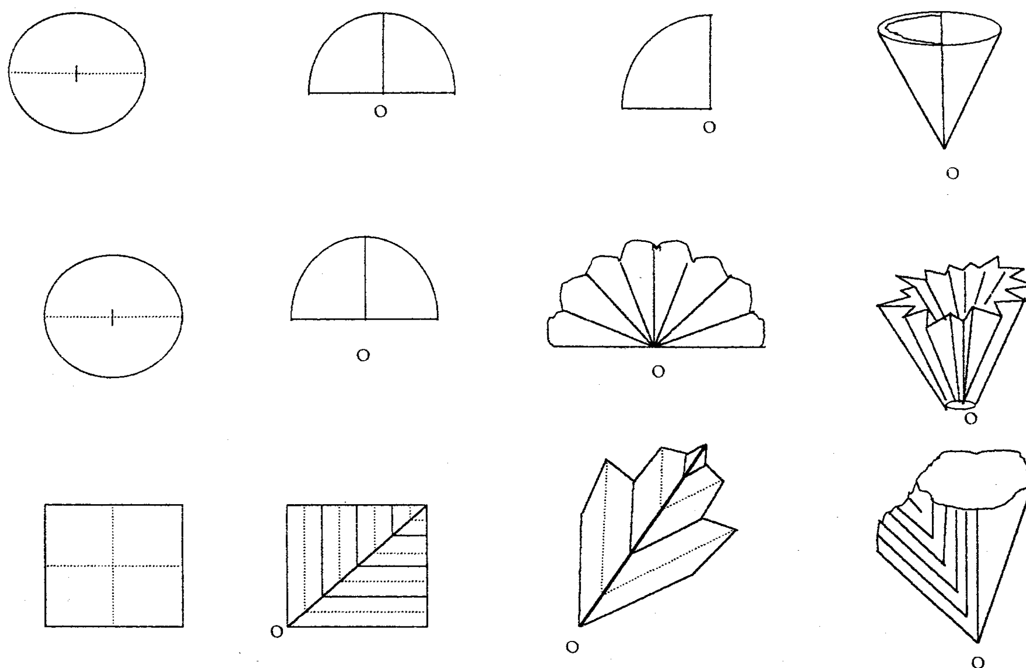
- Lọc do áp suất thuỷ tĩnh (tạo ra bởi chiều cao cột chất lỏng trên tấm lọc).
- Lọc áp lực: do bơm nén hoặc khí nén.
- Lọc chân không: bơm chân không

2.1.5 Cách sử dụng các dụng cụ và vật liệu lọc (áp dụng lọc thuỷ tĩnh)

- Chuẩn bị dụng cụ, vật liệu lọc, giá đỡ, bình hứng.
- Đặt vật liệu lọc (bông, giấy lọc đã gấp) vào phía trong của phễu.
- Đặt phễu lên giá đỡ sao cho cuống phễu chạm vào thành bình hứng.
- Rót chất cần lọc chảy theo đũa thủy tinh vào thành phễu.
- Lọc nhiều lần như trên tới khi độ trong đạt yêu cầu.
- Rót chất đã được lọc vào chai, lọ, nút kín, dán nhãn đúng qui chế.
- Rửa sạch dụng cụ, sắp xếp gọn gàng

2.2. Làm trong bằng phương pháp ly tâm:

Được thực hiện bằng các máy ly tâm với tốc độ quay từ 10000 - 30000 vòng/phút. Do lực ly tâm, pha rắn nhờ có tỷ trọng lớn hơn lắng xuống đáy cốc ly tâm, pha lỏng có tỷ trọng nhỏ hơn nổi lên trên, ta gạn riêng 2 pha.



Hình 5.2. Cách xếp giấy lọc

(a) Cách xếp giấy lọc không xếp nếp

(b) và (c) Cách xếp giấy lọc có xếp nếp

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời ngắn các câu từ 102 đến 106

Câu 102: Sáu yếu tố ảnh hưởng đến sự hòa tan

A. Đặc tính của chất tan và dung môi D.

B. E.

C. G. pH của dung môi

Câu 103: Năm dụng cụ có thể dùng để hòa tan

A. Cối chày C. D.

B. E. Chai lọ

Câu 104: Bốn loại màng lọc

A. C.
B. D. Vải, len, dạ

Câu 105: Ba loại giấy lọc

A. C.
B.

Câu 106: Ba phương pháp lọc

A. C.
B.

Trả lời đúng sai các câu từ 107 đến 115

Câu 107: Dung dịch là kết quả của hòa tan
Câu 108: Môi trường phân tán gọi là chất dẫn
Câu 109: Chất tan thường chiếm tỉ lệ lớn hơn dung môi
Câu 110: Dùng KI để làm tăng độ tan Iod
Câu 111: Cafein làm tăng độ tan của Natri benzoat
Câu 112: Dùng cối chày để hòa tan chất dễ tan
Câu 113: Giấy lọc dày dùng để lọc dung dịch sánh
Câu 114: Bông không thấm nước (bông mỡ) dùng để lọc dung dịch
Câu 115: Lọc thường (lọc thủy tĩnh) nhanh hơn lọc dưới áp lực (lọc nén hay lọc chân không)

Chọn một trả lời đúng nhất từ câu 116 đến 120

Câu 116: Vật liệu để lọc dung dịch có tính oxy hóa mạnh

A. Bông thấm nước
B. Giấy lọc thường
C. Giấy lọc dày (thớ to)
D. Bông thủy tinh
E. Vải, len, dạ

Câu 117: Yếu tố nào quyết định độ hòa tan của một chất

A. Diện tích tiếp xúc giữa chất tan và dung môi
B. Nhiệt độ
C. Áp suất trên bề mặt
D. Bản chất của chất tan và dung môi
E. Tất cả các câu trên đều đúng

Câu 118: Yếu tố nào làm tăng tốc độ hòa tan.

A. Nhiệt độ
B. Áp suất trên bề mặt
C. Khuấy trộn
D. Siêu âm
E. Tất cả các câu trên đều đúng

Câu 119: Dụng cụ nào sau đây không dùng để hòa tan

A. Cối chày
B. Ống đong
C. Cốc có chân
D. Bình cầu
E. Cốc có mỏ

Câu 120: Giấy lọc dày có thớ to được dùng để lọc

A. Dung dịch nước
B. Dung dịch cồn
C. Dầu thuốc
D. Siro thuốc
E. Câu C và D đúng

BÀI 5. KỸ THUẬT LÀM KHÔ

MỤC TIÊU

1. Kể tên được các thiết bị làm khô

2. Nêu các kỹ thuật làm khô để vận dụng trong bào chế

NỘI DUNG

Làm khô hoặc sấy khô là kỹ thuật loại một chất lỏng dễ bay hơi chứa trong một chất khác không bay hơi. Trong ngành dược, chất lỏng dễ bay hơi thường là nước hoặc dung môi và chất cần làm khô thường là chất rắn.

Tùy thuộc vào cấu trúc, tính chất của chất cần làm khô, tùy theo độ bền của dược chất với nhiệt và oxy của không khí, tùy theo mức độ khô cần đạt được mà lựa chọn phương pháp cũng như phương tiện làm khô thích hợp.

1. Sấy bằng không khí nóng

-*Thiết bị sấy không liên tục:*

+ Tủ sấy tĩnh : Nguồn nhiệt có thể là than, điện, khí đốt, dầu hay hơi nước.

+ Thiết bị sấy tầng sôi :



Hình 2.17. Một loại thiết bị sấy tầng sôi

Thời gian sấy nhanh, hạn chế sự tiếp xúc của nguyên liệu với nhiệt và oxy không khí. Ngày nay, thiết bị sấy tầng sôi được sử dụng nhiều trong công nghệ sản xuất các dạng thuốc rắn. Một số máy sấy tầng sôi có thêm chức năng tạo hạt và bao hạt, bao viên.

-*Thiết bị sấy liên tục (máy sấy ngược dòng):*

Hoạt động theo nguyên tắc : chất cần sấy được đưa vào máy liên tục ở một đầu và thoát ra đầu kia ở trạng thái khô. Không khí nóng được đưa vào theo chiều ngược lại. Loại này có ưu điểm là năng suất sấy cao, khô đều.

2. Sấy khô với áp lực giảm

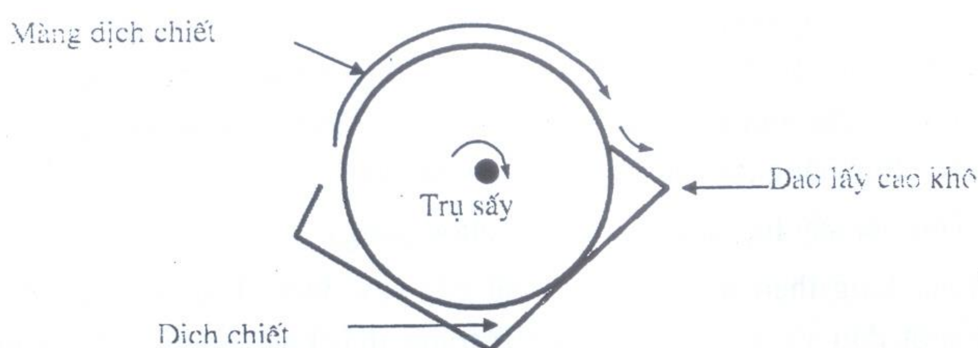
Các chất dễ hỏng do nhiệt độ cao hay do tiếp xúc với không khí thường được sấy khô trong chân không. Dưới áp suất giảm, quá trình làm khô xảy ra ở nhiệt độ thấp hơn, thời gian sấy ngắn hơn. Các máy làm khô dưới áp lực giảm hoạt động không liên tục, có thể ở trạng thái tĩnh hay quay ngược. Ví dụ :

- Hệ thống đốt nóng bằng điện trở hoặc tia hồng ngoại.
- Máy hút chân không làm giảm áp suất trong buồng sấy.

3. Làm khô trên trụ

Thường dùng để làm khô trực tiếp chất lỏng đến trạng thái khô. Các máy làm khô trên trụ được cấu tạo bằng một hay nhiều trụ, được đun nóng ở phía trong bằng hơi nước áp suất cao (140 – 150^0 C), trục quay với tốc độ thích hợp. Chất lỏng cần làm khô được trải trên diện tích bề mặt của trục quay. Nước bốc hơi và để lại một màng mỏng, chất khô sẽ được tách rời bằng một lưỡi dao, sau đó nghiền thành bột. Thiết bị này thích hợp để điều chế cao khô.

Ngoài ra, còn có loại máy sấy khô trên trụ dưới áp lực giảm để sấy khô các chế phẩm chứa hoạt chất kém bền với nhiệt như enzym hay nội tiết tố.



Hình 2.18. Sơ đồ máy sấy trụ (mặt cắt ngang)

4. Làm khô bằng phương pháp sấy phun

Nguyên tắc: dịch cần làm khô được phun thành những tia rất nhỏ trong một dòng khí nóng. Nhờ đó, dung môi bốc hơi nhanh, để lại chất khô dưới dạng bột mịn. Do thời gian tiếp xúc với nhiệt xảy ra rất ngắn (khoảng 1 phần giây) nên phương pháp sấy phun được áp dụng để làm khô các chất không bền bởi nhiệt, dễ bị oxy hóa. Trong một số

trường hợp đặc biệt, để tránh mọi hư hỏng do oxy hóa, quá trình sấy phun có thể hiện trong một số dòng khí trơ.

Về nguyên tắc, máy sấy phun gồm các bộ phận:

- Bình chứa dịch & bơm dịch đến đầu phun.
- Đầu phun nối với máy nén khí.
- Buồng làm khô với dòng khí nóng.
- Bình chứa sản phẩm khô.

Trong công nghiệp dược, phương pháp sấy phun dùng để làm khô các loại tá dược, cao khô một vài loại bột phủ tạng, enzym, bột dùng trong viên nén dập thẳng bột để pha tiêm, xông hít…

5. Đông khô

Đông khô là kỹ thuật làm khô do sự thăng hoa nước đá của các dung dịch, hỗn dịch, mô động vật hay thực vật…ở điều kiện nhiệt độ thấp, áp suất giảm.

Mục đích đông khô:

- Tăng độ ổn định của dược chất.
- Tăng tốc độ hòa tan của dược chất hoặc chế phẩm.
- Phân chia liều nhỏ chính xác.
- Điều chế bột thuốc vô khuẩn.
- Điều chế thuốc tiêm không có chất bảo quản.

Phương pháp đông khô áp dụng để sản xuất thuốc tiêm, thuốc nhãn khoa, thuốc xông hít, viên nén rã nhanh…

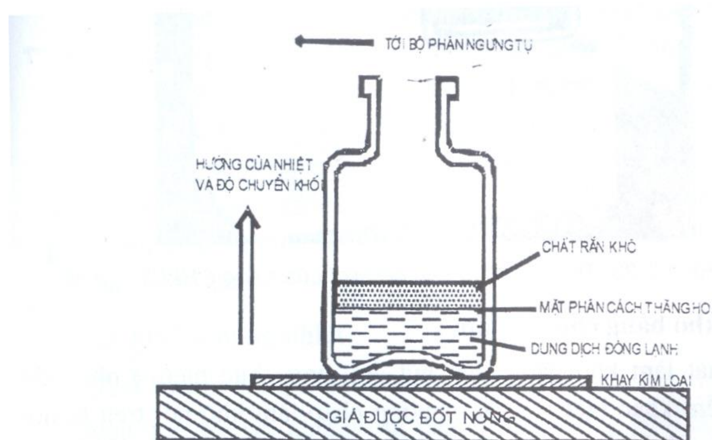
5.1. Quá trình đông khô

Quá trình đông khô qua 3 giai đoạn : đông lạnh, làm khô sơ cấp và làm khô thứ cấp.

- Giai đoạn đông lạnh : là giai đoạn đầu tiên của quá trình đông khô. Ở giai đoạn này phần lớn nước được tách ra khỏi dược chất và tá dược, hệ tách thành nhiều pha.

Quá trình đông lạnh phải làm nhanh, sản phẩm phải được đông cứng tức thì, nếu đông lạnh nhanh, có thể sử dụng tuyết carbonic(- 80^0C) hoặc nito lỏng (- 196^0C).

.



Hình 2.19. Sơ đồ vị trí lọ chứa sản phẩm trong giai đoạn làm khô sơ cấp

+ *Giai đoạn làm khô sơ cấp* : nhiệt độ được duy trì dưới nhiệt độ phá vỡ cấu trúc của sản phẩm cần làm khô. Nói chung, nhiệt độ trong giai đoạn này không nên vượt quá -15^{0}C, áp suất buồng duy trì từ 0,05 mm Hg đến 0,2 mm Hg.

+ *Giai đoạn làm khô thứ cấp* : nhằm loại bỏ lượng nước không đong lạnh, hấp phụ trong khuôn bằng cách khử hấp phụ, làm giảm ẩm còn lại tới mức thấp nhất có thể, thường khoảng 2-5%, để đảm bảo độ ổn định của chế phẩm trong quá trình bảo quản.

5.2. Thiết bị đông khô

Có nhiều loại dùng trong phòng thí nghiệm hoặc trong công nghiệp.



Hình 2.20. Thiết bị đông khô cỡ pilot của hãng CHRIST

6. Làm khô bằng chất hút ẩm

Kỹ thuật làm khô bằng chất hút ẩm được thực hiện ở nhiệt độ phòng. Điểm khác biệt với các phương pháp làm khô nói trên là hơi nước được giữ lại bằng một háo chất háo nước gọi là chất hút ẩm (bảng 2.3)

Bảng 2.3 . Một số chất hút ẩm và khả năng hút ẩm

Chất hút ẩm	*Nước còn lại (tính bằng mg/lít không khí)*
Calci clorid	1,5
Natri hydroxid	0.8
Acid sulfuric 95%	0,3
Silicagel	0,03
Kali hydroxid	0,014
Calci sulfat	0,005

Acid sulfuric tinh khiết	0,003
Barit khan	0,0007
Phospho pentoxid	0,00002
Vôi sống	0,00002

Thực hiện trong một dụng cụ kín (bình hút ẩm hay thùng kín), chất hút ẩm được cho vào phần dưới, ngăn cách bằng vật liệu thích hợp, rồi cho chất cần làm khô lên trên.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Nêu tên các phương pháp dùng để làm khô.
2. Căn cứ vào các yếu nào để lựa chọn phương pháp làm khô.
3. Nêu nguyên tắc hoạt động của máy sấy liên tục.
4. Các đối tượng nào có thể được làm khô bằng phương pháp sấy phun?
5. Quá trình đông khô có mấy giai đoạn?
6. Mục đích của phương pháp đông khô.
7. Nêu tên một số chất hút ẩm thường dùng để làm khô.

Bài 6. KỸ THUẬT KHỬ KHUẨN TRONG BÀO CHẾ THUỐC

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- Trình bày được các phương pháp tiệt khuẩn thường dùng trong pha chế thuốc
- So sánh được ưu, nhược điểm của phương pháp tiệt khuẩn đã học

NỘI DUNG CHÍNH

1. ĐỊNH NGHĨA

Tiệt khuẩn hay khử khuẩn là quá trình tiêu diệt, loại bỏ vi sinh vật và nấm mốc ra khỏi môi trường thuốc, dụng cụ pha chế và cơ sở pha chế thuốc.

Tuỳ theo yêu cầu của từng dạng thuốc, tính chất của đối tượng cần tiệt khuẩn mà ta chọn phương pháp thích hợp.

2. CÁC PHƯƠNG PHÁP TIỆT KHUẨN

2.1. Tiệt khuẩn bằng phương pháp vật lý

2.1.1. Tiệt khuẩn bằng nhiệt

Các vi sinh vật, vi khuẩn gây bệnh chỉ phát triển được ở một khoảng giới hạn nhiệt độ nhất định, ở nhiệt độ ≥ 60^0C hầu hết các vi sinh vật, các vi khuẩn gây bệnh cho người bị tiêu diệt. Có thể tiệt khuẩn bằng nhiệt với các điều kiện khác nhau.

- Dùng sức nóng khô: dùng không khí nóng như tủ sấy (60^0C-360^0C) để tiệt khuẩn dụng cụ pha chế, đồ bao gói bằng thủy tinh, Inox…trong thời gian cần thiết. Sử dụng tủ sấy phải đúng qui trình kỹ thuật.

  * *Ưu điểm*: đơn giản, dễ thực hiện

  * *Nhược điểm*: không áp dụng tiệt khuẩn cho các dụng cụ pha chế hay đồ bao gói biến dạng hay hư hỏng khi gặp nhiệt độ cao

- Dùng sức nóng ướt: dùng sức nóng ướt của nước đang sôi hay hơi nước ở nhiệt độ sôi hoặc cao hơn để tiệt khuẩn.

+ Luộc sôi

Cho thuốc men, dụng cụ vào nước cất rồi luộc sôi trong thời gian cần thiết (60^0C/1giờ). Để tăng nhiệt độ sôi có thể thêm một số chất tan như dung dịch Natri Borat, Natri Carbonat 2% sôi ở 105^0C, dung dịch Natri Clorid sôi ở 108^0C…

+ Dùng hơi nước nén (Nồi hấp Autoclave)

Trong môi trường hơi nước đồng nhất ở nhiệt độ cao, áp suất lớn các vi khuẩn kể cả nha bào chết rất nhanh ((115^0C-120^0C/15 phút – 20phút). Sử dụng nồi hấp phải thực hiện đúng qui trình kỹ thuật, cách tiệt khuẩn này thường được áp dụng rộng rãi vì độ vô khuẩn cao như: dụng cụ pha chế, thuốc tiêm, chai lọ…

+ Phương pháp Tyndall

Dùng để tiệt khuẩn các thuốc và dụng cụ không chịu được nhiệt độ cao. Nhiệt độ tiệt khuẩn của phương pháp này từ 70-80^0C/1 giờ, làm như vậy 3 lần, mỗi lần cách nhau 24 giờ hoặc dùng nhiệt độ tiệt khuẩn từ 50^0C-60^0C/1 giờ làm 5 lần.

* *Ưu điểm*: diệt được các vi khuẩn và nha bào

* *Nhược điểm*: kéo dài thời gian tiệt khuẩn, độ tiệt khuẩn không chắc chắn.

2.1.2. Tiệt khuẩn bằng tia cực tím

Dùng tia cực tím (có bước sóng 265 – 275nm do đèn cực tím phát ra) để tiệt khuẩn không khí, bàn ghế trong phòng pha chế khô sạch, rất ít bụi và kín. Trước khi tiến hành pha chế thuốc phải bật đèn cực tím hoạt động ít nhất 30 phút.

* *Ưu điểm*: tiện lợi, hiệu quả cao

* *Nhược điểm*: không khử khuẩn được với các thuốc đựng trong bao bì thủy tinh

2.1.3. Tiệt khuẩn bằng phương pháp lọc

Trong điều kiện nhất định khi cho dung dịch thuốc cần tiệt khuẩn đi qua màng lọc, tất cả vi khuẩn, một số virus, độc tố, chí nhiệt tố cũng bị giữ lại, thu được dung dịch thuốc diệt khuẩn. Các màng lọc thường dùng là:

- Thuỷ tinh xốp số 4, 5
- Lọc nến L_7
- Màng lọc bằng este cellulose
- Lọc thạch miên cellulose
- Màng lọc Milipore

2.2. Tiệt khuẩn bằng phương pháp hoá học

Dùng hoá chất có tính sát trùng mạnh ở nồng độ thấp, không gây tác hại cho người, không làm hỏng thuốc, thiết bị phương pháp này ít dùng vì khó có hoá chất đạt yêu cầu trên. Các loại hoá chất thường dùng:

- Tiệt khuẩn phòng pha chế: formol
- Tiệt khuẩn thuốc: nipazol, nipazin, acid benzoic, natri benzoat.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời ngắn các câu hỏi từ 121 đến 139

Câu 121: Ba loại vi sinh vật được loại đi bằng cách tiệt khuẩn

A. C. Vi nấm

B.

Câu 122: Ba phương pháp tiệt khuẩn bằng hơi nước ở nhiệt cao

A. C. Luộc sôi

B.

Câu 123: Ba hóa chất dùng để tiệt khuẩn.

A. B. C.

Câu 124: Ba phương pháp tiệt khuẩn không khí phòng pha chế

A. B. C.

Câu 125: Hai phương pháp tiệt khuẩn sản phẩm trong bao gói hoàn chỉnh

A. B.

Câu 126: Hai phương pháp tiệt khuẩn ống tiêm và chai tiêm truyền.

A. B.

Trả lời đúng sai các câu từ 127 đến 134

Câu 127: Nhiệt độ trong nồi hấp áp suất cao là > 100^0C

Câu 128: Thời gian tiệt khuẩn bằng nồi hấp ngắn hơn nhiều so với tiệt khuẩn trong tủ sấy.
Câu 129: Có thể tiệt khuẩn quần áo, bông băng gạc bằng tủ sấy
Câu 130: Tiệt khuẩn thuốc tiêm, tiêm truyền bằng nồi hấp
Câu 131: Tiệt khuẩn các sản phẩm sinh học bằng phương pháp Tyndall
Câu 132: Tiệt khuẩn không khí phòng pha chế bằng khí Ethylen oxyd
Câu 133: Tiệt khuẩn vỏ ống tiêm bằng nồi hấp
Câu 134: Tiệt khuẩn vỏ chai tiêm truyền bằng nồi hấp.

Chọn một trả lời đúng nhất các câu từ 135 đến 137

Câu 135: Tiệt khuẩn dung dịch tiêm truyền NaCl 0,9 %

A. Nồi hấp (Autoclave) > 100^0C
B. Tủ sấy (lò sấy) có tuần hoàn khí
C. Phương pháp Tyndall
D. Tia bức xạ
E. Lọc tiệt khuẩn

Câu 136: Tiệt khuẩn bông, băng, gạc, chỉ khâu bằng

A. Nồi hấp Autoclave > 100^0C
B. Tủ sấy (lò sấy)
C. Tia UV
D. Etylen oxyd
E. Cả A và D đều đúng

Câu 137: Tiệt khuẩn thuốc tiêm dễ bị oxy hóa như Vitamin A, Vitamin K

A. Nồi hấp Autoclave > 100^0C
B. Luộc sôi
C. Tủ sấy có tuần hoàn khí
D. Lọc bằng màng lọc cản vi khuẩn
E. Cả A và D đúng

Bài 7. DUNG DỊCH THUỐC
(Solutiones)

MỤC TIÊU

- Trình bày được định nghĩa, phân loại, ưu nhược điểm của dung dịch thuốc.
- Kể được các thành phần của dung dịch thuốc.
- Nêu được các giai đoạn điều chế dung dịch thuốc.

NỘI DUNG

1. Định nghĩa

Theo DĐVN IV dung dịch thuốc là dạng thuốc lỏng, trong suốt chứa một hoặc nhiều dược chất hòa tan trong một dung môi thích hợp (nước, dầu thực vật, cồn etylic) hay hỗn hợp nhiều dung môi (cồn-nước, cồn-glycerin…)

2. Phân loại

Dựa trên cách dùng:

- Dung dịch thuốc dùng ngoài: thuốc nhỏ mũi, thuốc nhỏ tai, thuốc súc miệng, thuốc thoa da…
- Dung dịch thuốc dùng trong: dung dịch thuốc uống thông thường, một số potio, siro…
- Dung dịch để tiêm, nhỏ mắt.

Dựa trên bản chất dung môi:

- Dung dịch nước.
- Dung dịch dầu.
- Dung dịch cồn, dung dịch glycerin

3. Ưu điểm – Nhược điểm

3.1 Ưu điểm

- Hấp thu và gây tác dụng nhanh hơn thuốc ở dạng rắn như thuốc viên, bột, cốm…
- Một số dược chất ở dạng dung dịch khi tiếp xúc với niêm mạc không gây kích ứng như khi dùng dưới dạng rắn

Thí dụ: natri bromid, natri iodid, cloral hydrat…

3.2. Nhược điểm

- Kém bền, không bảo quản được lâu.
- Bao gói cồng kềnh, vận chuyển khó khăn.

4. Thành phần của dung dịch thuốc

4.1.Dược chất

Còn gọi là chất tan bao gồm các chất vô cơ, hữu cơ ở dạng rắn, lỏng hay khí (ít gặp).

4.2. Dung môi

- Nước là một dung môi phân cực mạnh, do đó là một dung môi tốt để hòa tan phần lớn các hợp chất phân cực như các muối, các acid, base, các đường, phenol, aldehyd, ceton. Nước được dùng trong pha chế bao gồm:
- Nước thường là nước đạt tiêu chuẩn vệ sinh và có thể uống được, có thể dùng nước đun sôi để nguội để nguội để pha một số thuốc dùng ngoài hoặc thuốc uống nếu không gây tương kỵ với hoạt chất.
- Nước tinh khiết: nước trao đổi ion: tinh khiết về mặt hoá học.
- Nước cất: nước điều chế bằng phương pháp cất: tinh khiết cả về hoá học và sinh học.
- Nước thơm là chế phẩm thu được bằng cách cất dược liệu với nước hay hòa tan tinh dầu vào nước cất. (Có thể được điều chế bằng cất hay hòa tan tinh dầu vào nước)
- Ethanol được sử dụng rộng rãi nhất trong ngành dược để hòa tan các acid, các kiềm hữu cơ, các alcaloid và muối của chúng, một số glycosid, nhựa, tinh dầu. Ethanol không hòa tan pectin, gôm, enzym…
- Hỗn hợp ethanol-nước có khả năng hòa tan cao hơn so với ethanol hay nước riêng lẻ.
- Ethanol là dung môi có khả năng làm tăng độ ổn định và sinh khả dụng thuốc uống.
- Glycerin hòa tan một số muối, acid hữu cơ và vô cơ, hòa tan alcaloid và muối của chúng, các tanin, đường…
- Trong bào chế chỉ sử dụng glycerin dược dụng có tỷ trọng từ 1,225 đến 1,235 chứa 3% nước, không gây kích ứng.
- Ở nồng độ 15% trở lên glycerin có tác dụng sát khuẩn.
- Glycerin thường được sử dụng trong các dạng thuốc dùng ngoài.
- Dầu: thường dùng dầu đậu phộng, dầu hướng dương, dầu khoáng.

Ví dụ:Dung dịch thuốc ngoài da MYCOFA dược chất là salicylic, benzoic, boric, dung môi là glicerin.

4.3. Các chất phụ

- Chất ổn định: chống oxy hóa, chống thủy phân.
- Chất làm tăng độ tan.
- Chất bảo quản: chống vi khuẩn, nấm mốc.
- Chất tạo hệ đệm, điều chỉnh pH.
- Chất đẳng trương (đối với thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt)

Ví dụ: Dung dịch thuốc gội trị gàu NEWGIFAR hoạt chất ketoconazol 2% chống oxy hóa là natribisulfit, Chất làm tăng độ tan là Propylen glycol, Chất bảo quản: chống vi khuẩn, nấm mốc là Nipagin, điều chỉnh pH là acid citric.

5. Kỹ thuật điều chế dung dịch thuốc

Gồm 4 giai đoạn

5.1. Cân, đong dược chất và dung môi

- Chọn dung môi đạt tiêu chuẩn tùy theo tính chất của dược chất.
- Cân đong chính xác dược chất và dung môi để đảm bảo hàm lượng thuốc theo qui định.

5.2. Hòa tan

Tùy theo tính chất của dược chất mà chọn phương pháp hòa tan cho thích hợp:

Hòa tan ở nhiệt độ thường: áp dụng cho những dược chất dễ hòa tan trong dung môi. Tiến hành như sau:

- Cho dược chất vào dung môi thích hợp.
- Khuấy đều cho tan hết.

Thí dụ hòa tan Natri clorid trong nước. Hòa tan salicylic, benzoic, boric trong glicerin để pha chế dung dịch thuốc MYCOFA

Hòa tan ở nhiệt độ cao: áp dụng cho dược chất khó tan ở nhiệt độ thường, dễ tan ở nhiệt độ cao. Tiến hành như sau:

- Cho dược chất vào dung môi.
- Đun nóng khuấy cho tan hết.

Thí dụ: hòa tan Acid boric trong nước, hòa tan Thủy ngân II clorid trong nước.

Tác dụng lực cơ học để hòa tan: nghiền dược chất vào dung môi. Tiến hành như sau:

- Cho dược chất và dung môi vào cối.
- Nghiền kỹ cho tan hết.

Thí dụ hòa tan Natri borat trong glycerin.

Ngâm áp dụng cho dược chất khó tan trong dung môi, dễ bị hư hỏng ở nhiệt độ cao. Tiến hành:

- Cho dược chất vào dung môi.
- Ngâm vài giờ hoặc vài ngày cho tan dần ra.

Thí dụ điều chế dung dịch Calci hydroxyd.

Hòa tan đặc biệt để hòa tan các chất khó tan có thể dùng các phương pháp sau:

Tạo dẫn chất dễ tan

Thí dụ 1:

Pha dung dịch Lugol (dung dịch Iod 1%) theo công thức DĐVN IV:

Iod 1g.
Kali iodid 2g.
Nước vđ 100ml.

Khi đó: $I_2 + KI \rightarrow KI_3$
Phức chất KI rất dễ tan trong nước.

Nồng độ KI càng đậm đặc thì tốc độ phản ứng càng nhanh. Do đó để dễ dàng hòa tan iod chỉ cần lượng nước tối thiểu tạo dung dịch KI bão hòa (đồng lượng chất tan.)
Thí dụ 2:
Hòa tan thủy ngân II iodid trong nước:
$KI + HgI_2 \rightarrow K_2[HgI_4]$ rất dễ tan trong nước.

Dùng hỗn hợp dung môi.
Thí dụ: long não hòa tan trong hỗn hợp nước - cồn etylic, bromoform hòa tan trong hỗn hợp cồn - glycerin, digitalin hòa tan trong hỗn hợp cồn etylic – glycerin - nước.

Dùng chất trung gian thân nước: các chất trung gian thân nước làm tăng độ tan của các chất ít tan.
Thí dụ: Dùng natri benzoat để làm tăng độ tan của cafein trong nước (thuốc tiêm cafein 7%), dùng acid citric để hòa tan calci glycerophosphat.

5.3. Lọc trong dung dịch
Nguyên tắc:
Quá trình lọc nhanh chóng để hạn chế nhiễm khuẩn.
Dịch lọc trong.
Tùy theo tính chất của dung dịch thuốc và yêu cầu về độ trong mà chọn vật liệu lọc và phương pháp lọc thích hợp.

5.4. Đóng gói - Bảo quản
- Các dung dịch thuốc thường được đóng vào lọ thủy tinh hoặc lọ bằng chất dẻo. Các loại bao bì này cần đạt yêu càu chất lượng theo dược điển.
- Với dung dịch thuốc có dược chất dễ hư bởi ánh sáng cần đóng trong chai lọ thủy tinh màu, gói lại bằng giấy đen hay bảo quản trong tối.
- Bảo quản: để nơi khô mát tránh ánh sáng.

6. Kiểm soát chất lượng
- Dung dịch thuốc phải đạt chất lượng sau:
- Độ trong, màu sắc, mùi vị.
- Tỉ trọng, pH.
- Định tính, định lượng.
- Độ đồng đều thể tích.
- Giới hạn nhiễm khuẩn.

7. Một số công thức dung dịch thuốc
7.1. Dung dịch acid boric 3%
Công thức

Acid boric 3g

Nước cất vđ 100ml

Cách làm

- Hòa tan acid boric trong một lượng nước cất đun sôi
- Để nguội.
- Thêm nước cất vừa đủ thể tích.
- Đóng chai.

Công dụng: sát trùng, diệt nấm.

7.2. Dung dịch cồn iod 5%

Công thức:

Iod…………………………………5g.

Kali Iodua ………………………...2g.

Cồn 70 vừa đủ 100ml

Chỉ định: Dùng sát trùng vết thương bề mặt da, sát trùng trước khi phẩu thuật. Phụ trị lác, lang ben, nước ăn chân.

7.3. Dung dịch glycero borat

Công thức

Natri borat 3g.

Glycerin 100g.

Cách làm

Cân natri borat và nghiền trong cối.

Thêm glycerin, hòa tan bằng cách nghiền.

Công dụng: chữa tưa lưỡi ở trẻ em, dùng que quấn bông hay gạc mềm bôi lên lưỡi ngày 1-2 lần.

7.4. Dung dịch MYCOFA



Công thức

Acid benzoic 2g

Acid salicylic 4g

Acid boric 2g

Tinh dầu hoa hồng 1giot

Glicerin vđ 80ml

Cách làm hòa tan acid boric, acid benzoic, acid salicylic vào khoảng 70ml glicerin, khuấy đều cho tan hoàn toàn thêm tinh dầu hoa hồng và glicerin vừa đủ 80ml..

Công dụng chữa các bệnh ngoài da do nấm như hắc lào (lác), lang ben. Ưu điểm không rát, không kích ứng da.

7.5. Dung dịch Povidon iodine 10%

Công thức:

Povidon iod 10% 10 g

Dinatri hydrophosphat 3,72 g

Acid citric monohydrat   0,796,5 g

Nước tinh khiết   vừa đủ 100 g

Cách làm: hòa tan các dược chất trong nước cất. Lọc trong. Đóng chai.

Công dụng: Sát trùng vết thương hở, trước và sau phẫu thuật. Ưu điểm không rát, không kích ứng da như cồn iod hữu cơ.

Các chế phẩm chứa iod

Iod làm kết tủa protein và ôxy hóa enzyme chủ yếu của vi khuẩn. Iod có tác dụng trên nhiều vi khuẩn, virut và nấm bệnh.

Cồn iod: Là hỗn hợp gồm iod, kali iodid và cồn. Nhược điểm của cồn iod là gây xót, kích ứng da và nhuộm màu da. Do vậy không dùng dung dịch cồn iod nồng độ trên 5% để sát trùng. Hạn chế sử dụng trên vùng da mặt, da nhạy cảm và chỉ sử dụng cho vết thương ngoài da, không dùng cho vết thương sâu, hở miệng.



Dung dịch POVIDON iodine 10%. Sát khuẩn da.



Dung dịch vệ sinh âm đạo Povidon iodine 10%
Dùng để sát trùng phụ khoa

Povidon iod: Povidon iod là phức giữa iod và polyvinyl pyrolidon, chứa 9 – 12% iod, dễ tan trong nước và cồn. Do tạo phức nên dung dịch povidon – iod sẽ giải phóng iod từ từ, kéo dài tác dụng diệt khuẩn, nấm, virut, động vật đơn bào, kén và bào tử. Mặt khác, tác dụng của thuốc kém hơn các chế phẩm chứa iod tự do, nhưng ít độc hơn, vì lượng iod tự do thấp hơn, dưới 1 phần triệu trong dung dịch 10%.

7.6. Dung dịch Dalibour (dung dịch đồng và kẽm sulfat)

Công thức

Đồng sulfat 0,1g
Kẽm sulfat 0,4g
Dung dịch acid picric 1ml
Cồn long não 10% 1ml
Nước cất   …………... vđ 100ml

Cách làm

Hòa tan đồng sulfat và kẽm sulfat trong khoảng 90ml nước.

Cho dung dịch acid picric vào khuấy đều.

Cho từ từ từng giọt cồn long não vào, vừa cho vừa khuấy.

Thêm nước đến vừa đủ 100ml.

Lọc- đóng chai.

Công dụng sát trùng, dùng để rửa và đắp trong trường hợp chàm và nấm.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1 TRẢ LỜI CÂU HỎI NGẮN

1.1 Định nghĩa dung dịch thuốc.

1.2 Ưu điểm và nhược điểm của dung dịch thuốc.

1.3 Kể 5 dung môi thường dùng trong dung dịch thuốc.

1.4 Kể 4 giai đoạn điều chế dung dịch thuốc.

1.5 Kể 5 phương pháp dùng để hoà tan trong dung dịch thuốc.

1.6 Kể 3 phương pháp hoà tan đặc biệt.

2 CHỌN CÂU TRẢ LỜI ĐÚNG NHẤT

2.1 Dung dịch thuốc dùng ngoài gồm các loại thuốc sau:

A. Thuốc nhỏ mũi.
B. Thuốc nhỏ tai.
C. Thuốc tiêm
D. Câu a và câu b.

2.2 Ưu điểm của dung dịch thuốc:

A. Hấp thu nhanh so với các loại thuốc như thuốc viên, thuốc bột
B. Gây tác dụng nhanh.
C. Không gây kích ứng.
D. Hấp thu và gây tác dụng nhanh, một số dược chất ở dạng dung dịch không gây kích ứng niêm mạc khi tiếp xúc như khi dùng dưới dạng rắn.

2.3 Nhược điểm của dung dịch thuốc:

A. Kém bền, không bảo quản được lâu.
B. Bao gói cồng kềnh, vận chuyển khó khăn
C. Câu a và b đúng
D. Câu a và b sai.

2.4 Dung môi dùng trong dung dịch thuốc gồm:

A. Nước tinh khiết
B. Hỗn hợp ethanol-nước.
C. Dầu
D. Tất cả đều đúng.

2.5 Bốn giai đoạn điều chế dung dịch thuốc:

A. Hòa tan, cân đong, lọc, đóng gói.
B. Lọc, đóng gói, hòa tan, cân
C. Cân đong, hòa tan, lọc, đóng gói bảo quản
D. Tất cả đều đúng.

2.6 Acid boric tan trong:

A. Nước.
B. Nước nóng.
C. Nước cất đun sôi.
D. Nước tinh khiết.

2.7 Phương pháp dùng lực cơ học áp dụng để hòa tan dược chất vào dung môi là dược chất sau:

A. Acid boric

B. Natri borat.

C. Iod.

D. Long não.

2.8 Dung dịch lugol dùng để trị bệnh:

A. Cường giáp.

B. Nhược giáp

C. Hắc lào

D. Tất cả đều sai.

2.9 Dung dịch glycero borat dùng phương pháp hòa tan:

A. Nghiền

B. Ngâm

C. Hòa tan

D. Hòa tan ở nhiệt độ cao

2.10 Công dụng của dung dịch dalibour:

A. Chửa bệnh ghẻ.

B. Điều trị bệnh chàm, nấm

C. Sát trùng các bệnh ngoài da.

D. Câu b và c đúng.

BÀI 8. THUỐC NHỎ MẮT
(Collyria)

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- Trình bày được định nghĩa, thành phần, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc nhỏ mắt.
- Trình bày được kỹ thuật điều chế thuốc nhỏ mắt.
- Kể được các yêu cầu kiểm tra chất lượng của thuốc nhỏ mắt.

NỘI DUNG

1. ĐỊNH NGHĨA

Theo DĐVN IV, thuốc nhỏ mắt là dung dịch nước, dung dịch dầu hoặc hỗn dịch vô khuẩn của một hay nhiều dược chất để nhỏ vào mắt với mục đích chẩn đoán hay điều trị bệnh ở mắt.

Thuốc nhỏ mắt cũng có thể được bào chế dưới dạng bột vô khuẩn và được pha với một chất lỏng vô khuẩn thích hợp ngay trước khi dùng.

2. THÀNH PHẦN

2.1. Dược chất

Dược chất dùng để pha chế thuốc nhỏ mắt rất phong phú và đa dạng, có thể chia thành các nhóm điều trị sau:

- Nhóm điều trị nhiễm khuẩn:
- Các thuốc kháng khuẩn:
- Cloramphenicol
- Tetracyclin
- Gentamycin
- Neomycin
- Tobramycin
- Ofloxacin…
- Các thuốc chống nấm:
- Ketoconazol
- Nystatin
- Các sulfamid:
- Natri sulfacetamid
- Các muối vô cơ và hữu cơ của các kim loại bạc, kẽm, thủy ngân:
- Kẽm sulfat
- Argyrol
- Nhóm chống viêm tại chỗ:
- Dexamethason
- Prednison
- Hydrocortison
- Natri diclofenac
- Nhóm gây tê bề mặt:

- Tetracain hydroclorid
- Cocain hydroclorid
- Nhóm điều trị khác:
- Pilocarpin
- Atropin
- Vitamin A, B…

a. *Dung môi (chất dẫn)*

Dung môi dùng để pha thuốc nhỏ mắt phải đạt các yêu cầu ghi trong DĐVN. Thường dùng:

- Nước cất pha tiêm.
- Dầu thực vật đã được trung tính hoá và tiệt khuẩn ở 135 – 140^0C/1giờ.

Dầu thực vật thường dùng là: dầu đậu phộng, dầu mè, dầu hướng dương…

2.2. Các chất phụ

2.2.1. Chất bảo quản

Để đảm bảo an toàn trong sử dụng, các thuốc nhỏ mắt phải là các chế phẩm vô khuẩn, được pha chế trong điều kiện môi trường, thiết bị vô khuẩn và phải được tiệt khuẩn sau khi pha chế bằng một phương pháp tiệt khuẩn thích hợp. Cho dù đã được tiệt khuẩn nhưng thuốc nhỏ mắt thường được đóng gói với thể tích dùng nhiều lần mới hết một đơn vị đóng gói. Chính do cách sử dụng đặc biệt này nên nguy cơ thuốc nhỏ mắt bị nhiễm khuẩn từ môi trường sau mỗi lần nhỏ thuốc rất cao. Để giữ cho thuốc luôn vô khuẩn, trong thành phần của thuốc nhỏ mắt bao giờ cũng có thêm một hay nhiều chất sát khuẩn, để có thể có tác dụng tiêu diệt ngay các vi sinh vật ngẫu nhiên rơi vào thuốc.

Các chất bảo quản phải tương hợp với tất cả các thành phần có trong chế phẩm và phải giữ được hiệu lực trong suốt thời gian sử dung.

***Các chất sát khuẩn hay dùng*:**

- Benzalkonium clorid 0,01 – 0,02%
- Thimerosal 0,01 – 0,02%
- Phenyl thủy ngân acetat (PMA), phenyl thủy ngân nitrat (PMN) với nồng độ 0,002 – 0,004%
- Clorobutanol 0,5%
- Alcol phenyl etylic 0,5%
- Nipagin M (Metyl parapen) 0,02%, Nipasol(Propyl paraben).

2.2.2. Chất điều chỉnh pH

pH của thuốc nhỏ mắt phải được điều chỉnh tới một giá trị pH thích hợp nhằm đáp ứng một số mục đích sau:

- Giữ cho dược chất trong thuốc nhỏ mắt có độ ổn định cao nhất:

Nhiều dược chất rất không bền ở pH trung tính, khi đó phải điều chỉnh pH của thuốc nhỏ mắt về vùng pH acid hoặc pH kiềm bằng một hệ đệm thích hợp mà tại giá trị pH đó dược chất trong chế phẩm đạt được độ ổn định cần thiết trong suốt hạn dùng của chế phẩm đó.

- Làm tăng độ tan của dược chất.
- Ít gây kích ứng nhất đối với mắt.

- Làm tăng khả năng hấp thu của dược chất qua màng giác mạc.
- Làm tăng tác dụng diệt khuẩn của chất sát khuẩn.

Nói chung, rất khó có thể điều chỉnh pH của thuốc nhỏ mắt để đồng thời đáp ứng được cả 5 mục đích trên. Dược điển pháp qui định pH từ 6,4-7,8. Lý tưởng nhất là pH bằng với pH của dịch nước mắt khoảng 7,4.

Các chất điều chỉnh pH thường dùng là:

- Hệ đệm boric – borat.
- Hệ đệm phosphat.
- Hệ đệm citric – citrat.

2.2.3. Chất đẳng trương hoá

Dịch nước mắt có áp suất thẩm thấu là 7,4 atm, khi một dung dịch thuốc nhỏ mắt đẳng trương sẽ làm giảm tính kích ứng gây khó chịu cho mắt.

Việc dùng các dung dịch đẳng trương như là một dung môi để pha thuốc nhỏ mắt đã được nhiều Dược điển chấp nhận. Thuốc nhỏ mắt đã được đẳng trương hoá sẽ không gây khó chịu và còn tăng tính sinh khả dụng của thuốc.

Thường dùng:

- Natri clorid
- Kali clorid
- Glucose và manitol
- Các muối dùng trong hệ đệm.

2.2.4. Chất chống oxy hoá

Để bảo vệ dược chất, cần hạn chế đến mức thấp nhất sự oxy hoá dược chất, trong thành phần của các thuốc nhỏ mắt thường có thêm các chất chống oxy hóa.

Thường dùng:

- Natri sulfit 0,1 – 0,5%
- Natri bisulfit 0,1 – 0,5%
- Natri metabisulfit 0,1 – 0,5%
- Phối hợp các chất chống oxy hoá với các chất có tác dụng hiệp đồng chống oxy hoá như muối dinatri EDTA.

2.2.5. Chất làm tăng độ nhớt

Làm tăng độ nhớt của các thuốc nhỏ mắt bằng các polymer tan trong nước có tác dụng cản trở tốc độ rút và rửa làm trôi liều thuốc đã nhỏ vào mắt, kéo dài thời gian lưu thuốc ở vùng trước giác mạc, tạo điều kiện cho dược chất được hấp thu tốt hơn. Đối với hỗn dịch nhỏ mắt, tăng độ nhớt của môi trường phân tán còn giúp cho các tiểu phân dược chất phân tán đồng nhất hơn và ổn định hơn trong chất dẫn.

Thường dùng:

- Metyl cellulose 0,25%
- Alcol polyvinic 1,4%
- Hydroxy propyl metylcellulose 0,5%

2.3. Bao bì chứa thuốc nhỏ mắt

Bao bì chứa thuốc có ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng của thuốc. Do đó, các loại bao bì chứa thuốc nhỏ mắt (thủy tinh, chất dẻo, cao su) nhất thiết phải đạt tiêu chuẩn mới được dùng đóng gói.

Bao bì chứa thuốc nhỏ mắt có bộ phận nhỏ giọt và thường được chế tạo gắn liền với phần nắp lọ thuốc. Để phát huy tác dụng của thuốc, giảm kích ứng và giảm tác dụng không mong muốn do thuốc được hấp thu vào tuần hoàn máu, đường kính trong của bộ phận nhỏ giọt cần phải được chuẩn hoá để giọt thuốc nhỏ vào mắt có dung tích khoảng từ 30 – 50 µl.

3. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

- Chính xác, tinh khiết, trong suốt, vô khuẩn.
- Đẳng trương với nước mắt.
- Có pH thích hợp để đảm bảo thuốc bền vững và không gây đau xót cho mắt.

4. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ

Thuốc nhỏ mắt là những chế phẩm vô khuẩn giống như một chế phẩm thuốc tiêm, do vậy phòng pha chế và các thiết bị dùng trong pha chế, sản xuất cơ bản giống như pha chế, sản xuất thuốc tiêm.

4.1. Chuẩn bị

- Phòng pha chế phải đạt tiêu chuẩn pha thuốc tiêm.
- Nguyên phụ liệu đạt tiêu chuẩn để pha thuốc nhỏ mắt.
- Dụng cụ pha chế, vật liệu lọc phải vô khuẩn.
- Ống, lọ, nút phải xử lý đúng kỹ thuật và tiêu chuẩn qui định.
- Người làm công tác pha chế phải thực hiện theo đúng qui trình pha chế trong điều kiện vô khuẩn.

4.2. Tiến hành pha chế

Quá trình pha chế, sản xuất dung dịch thuốc nhỏ mắt có thể được tiến hành theo sơ đồ 3.1



Sơ đồ 3.1: Sơ dồ pha chế dung dịch thuốc nhỏ mắt

- **Hoà tan:** nếu không có yêu cầu hòa tan đặc biệt thì nên hòa tan các chất phụ trước rồi mới cho dược chất vào để hoà tan. Có thể tiến hành hòa tan ở nhiệt độ phòng hoặc đun nóng dung môi trước khi hòa tan tùy theo tính chất của các chất.
- **Lọc dung dịch:** qua vật liệu lọc thích hợp
- Màng lọc có kích thước lỗ xốp khoảng từ 0,8µm đến 0,45µm
- Đối với các dung dịch thuốc nhỏ mắt vô khuẩn bằng cách lọc thì dùng màng lọc có kích thước lỗ xốp 0,22µm
- Các phương pháp tiệt khuẩn thuốc nhỏ mắt có thể áp dụng:
- Tiệt khuẩn thuốc trong nồi hấp ở nhiệt độ 121^0C/20 phút.
- Tiệt khuẩn thuốc ở nhiệt độ 98 – 100^0C/30 phút.
- Tiệt khuẩn thuốc bằng cách lọc: màng lọc có kích thước lỗ xốp không quá 0,22µm

5. KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG

Thuốc nhỏ mắt phải đạt các yêu cầu sau:

- Độ vô khuẩn.
- Cảm quan:
- Trong suốt.
- Không màu hoặc có màu của dược chất.
- Không có các tiểu phân lạ.
- Giới hạn kích thước các tiểu phân dược chất rắn (đối với thuốc nhỏ mắt dạng hỗn dịch): không có tiểu phân nào có kích thước lớn hơn 90µm.
- Các chỉ tiêu khác
- pH
- Định tính, định lượng
- Độ nhớt, độ thẩm thấu

6. MỘT SỐ CÔNG THỨC THUỐC NHỎ MẮT

6.1. Thuốc nhỏ mắt kẽm sulfat 0,5%

Công thức:

Kẽm sulfat....................................0,5g
Acid boric 1,7g
Dung dịch Nipagin M 20%......0.25ml
Nước cất ....vđ 100ml

Điều chế: hòa tan acid boric trong nước cất nóng, cho dung dịch Nipagin M 20% vào chờ nguội, hòa tan kẽm sulfat, lọc thô, lọc tiệt khuẩn, đóng lọ và ghi nhãn.

Công dụng và cách dùng: làm chất sát khuẩn trong bệnh viêm kết mạc.

6.2. Thuốc nhỏ mắt cloramphenicol 0,4%

Công thức:

Cloramphenicol............................0,4g
Acid boric 1,1g
Natri borat....................................0,2g
Natri clorid...................................0,2g
Thủy ngân phenyl nitrat.............0,02g
Nước cất pha tiêm................vđ 100ml

6.3. Thuốc nhỏ mắt argyrol 3%

Công thức:

Argyrol...3g
Nước cất pha tiêm ....vđ 100ml

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. TRẢ LỜI CÂU HỎI NGẮN

1. Định nghĩa thuốc nhỏ mắt.
2. Kể các thành phần của thuốc nhỏ mắt
3. Vẽ sơ đồ pha chế.
4. Kể 3 tiêu chuẩn chất lượng thuốc nhỏ mắt.

2. CHỌN CÂU TRẢ LỜI ĐÚNG NHẤT VÀ ĐIỀN KHUYẾT CÁC CÂU SAU:

1. Thuốc nhỏ mắt có dạng:

A. Dung dịch nước, dung dịch dầu.
B. Dung dịch nước, dung dịch dầu, hỗn dịch.
C. Dung dịch nước, dung dịch dầu, hỗn dịch, đôi khi ở dạng bột vô khuẩn
D. Tất cả đều dúng.

2. Thành phần của thuốc nhỏ mắt:

A. Dược chất.
B. Dung môi:nước cất pha tiêm, dầu mè….
C. …………………………………………..
D. Bao bì

3. Các chất sau chất nào là chất sát khuẩn

A. Nipagin M, nipasol

B. Citric-citrate
C. NaCl, KCl
D. Câu a và b đúng.

4. Yêu cầu pH của thuốc nhỏ mắt:
A. ……………………….
B. Tăng độ tan của dược chất.
C. …………………………
D. Tăng tác dụng diệt khuẩn

5. Natri sulfit 0,1 – 0,5% là chất:
A. Điều chỉnh pH
B. Chất làm tăng độ nhớt
C. Chất chống oxy hóa
D. Tất cả đều sai.

6. Thuốc nhỏ mắt là những chế phẩm vô khuẩn do đó khi pha chế yêu cầu phòng pha chế, các trang thiết bị và con người phải giống như pha chế:
A. Thuốc tiêm,
B. Thuốc tiêm truyền
C. Dung dịch thuốc
D. Câu a và b đúng

7. Kích thước lỗ xốp của màng lọc trong pha chế thuốc nhỏ mắt là:
A. 0,22µm
B. 0,8µm -0,45µm
C. A và B đúng
D. A và B sai

8. Tiệt khuẩn thuốc nhỏ ở nhiệt độ:
A. 121^0 C trong 20 phút.
B. $98\text{-}100^0$ C trong 30 phút.
C. Câu a và b đúng
D. Câu a và b sai.

9. Viết qui trình pha chế thuốc nhỏ mắt kẽm sulfat 0,5%
A. Hòa tán acid boric trong …....
B. Chờ nguội hòa tan kẽm sulfat
C. ………………………………
D. Đóng lọ và ghi nhãn.

10. Kiểm soát chất lương của thuốc nhỏ mắt:
A. Độ vô khuẩn
B. Cảm quan……………..
C. pH
D. …………………………

BÀI 9. THUỐC TIÊM

MỤC TIÊU

1. Nêu được định nghĩa và phân loại thuốc tiêm.
2. Trình bày được ưu nhược điểm của thuốc tiêm.
3. Kể được thành phần của thuốc tiêm.
4. Trình bày được kỹ thuật bào chế thuốc tiêm.
5. Kể được 6 yêu cầu kiểm tra chất lượng thuốc tiêm.

NỘI DUNG

1. KHÁI NIỆM CHUNG VỀ THUỐC TIÊM

1.1 Định nghĩa

Thuốc tiêm là dạng chế phẩm (dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, hoặc bột, viên nén có kèm theo một dung môi pha tiêm thích hợp) vô khuẩn, dùng để tiêm vào cơ thể theo nhiều đường tiêm khác nhau (tiêm vào trong da, dưới da, bắp thịt , tĩnh mạch, cột sống, khớp…), được điều chế bằng cách hòa tan hoặc nhũ hóa, phân tán các hoạt chất và các chất phụ trong nước cất pha tiêm hoặc trong dung môi vô khuẩn thích hợp.

Trong chương này chỉ tập trung vào dung dịch thuốc tiêm.

1.2 Phân loại

- **Theo đường tiêm:** tiêm trong da (IC: intracutaneous); tiêm dưới da (SC: subcutaneous); tiêm bắp thịt (IM: intramuscular); tiêm tĩnh mạch (IV: intravenous)…
- **Theo hệ phân tán**: thuốc tiêm dung dịch, thuốc tiêm hỗn dịch, thuốc tiêm dạng bột vô khuẩn…
- **Theo dung môi hoặc chất dẫn:** có 2 loại: thuốc tiêm nước (Vitamin B.1 F.T Pharma®, Zantac®) và thuốc tiêm dầu (Vitamin K, Benzo Estradiol®,…).

1.3 Ưu, nhược điểm của thuốc tiêm

1.3.1 Ưu điểm

- Thuốc tiêm được tiêm trực tiếp vào các mô, vào tĩnh mạch hoặc vào các cơ quan nội tạng (tim, tủy sống) gây ra những đáp ứng sinh học tức thì, vì vậy thích hợp cho những trường hợp cấp cứu.
- Tránh được một số tác dụng phụ ở đường tiêu hóa khi uống như gây viêm loét, xuất huyết ở dạ dày của một số thuốc như: vitamin C, các corticoid, … hoặc bị phân hủy bởi acid của dạ dày và các men đường tiêu hóa như insulin, penicillin khi dùng đường uống.
- Cho tác dụng tại chỗ như gây tê, trong chẩn đoán (test thử lao, thử choáng phản vệ…), trong điều trị tại chỗ như methotrexat được tiêm trực tiếp vào tủy sống.
- Rất có hiệu quả và tiện lợi khi sử dụng cho những bệnh nhân bị bất tỉnh, hôn mê hoặc không thể uống được (ói mửa, nấc), hay có thể nuôi dưỡng cơ thể bằng cách tiêm truyền các dung dịch cung cấp năng lượng.

1.3.2 Nhược điểm

- Bản thân bệnh nhân khó có thể tự tiêm được mà phải nhờ người có trình độ chuyên môn.
- Do có tác dụng nhanh nên có thể đưa đến những hậu quả nghiêm trọng, nhất là đối với các dược chất độc và mạnh, có thể gây những phản ứng tại chỗ hay toàn thân do cơ thể không chịu được thuốc.
- Gây đau đớn cho người bệnh.
- Kỹ thuật pha chế đòi hỏi một số điều kiện đặc biệt về vô khuẩn nên thuốc tiêm thường đắt hơn so với các dạng thuốc khác.

1.4 Yêu cầu chất lượng của thuốc tiêm

Dược điển Việt Nam IV qui định thuốc tiêm phải đạt các tiêu chuẩn như sau:

- Dung dịch tiêm phải trong suốt, không được có tạp chất cơ học (trừ trường hợp nhũ tương và hỗn dịch tiêm).
- Màu sắc: không màu hoặc có màu nhưng đó là do màu của hoạt chất.
- pH : trung tính hoặc ở pH thích hợp cho từng dược chất.
- Vô khuẩn: phải tuyệt đối vô khuẩn.
- Chất gây sốt: không được có.
- Đảm bảo đúng thành phần dược chất, hàm lượng dược chất và thể tích ghi trên nhãn.

2. THÀNH PHẦN CỦA THUỐC TIÊM

2.1 Dược chất

Dược chất là thành phần chính trong công thức thuốc tiêm, có tác dụng điều trị hay phòng bệnh.

Dược chất phải đạt được các yêu cầu do Dược điển qui định về nguyên liệu để pha thuốc tiêm. Thường phải đạt các yêu cầu chung như sau: tinh khiết dược dụng, vô trùng và không chứa chí nhiệt tố hoặc đạt giới hạn độc tố vi khuẩn nếu cần.

2.2 Dung môi (chất dẫn)

Dung môi phải đạt các tiêu chuẩn pha chế thuốc tiêm như bảo đảm an toàn ở liều sử dụng, không làm thay đổi hiệu lực điều trị của thuốc. Thường dùng:

Nhóm 1: nước cất và các chất hòa tan được trong nước.

- Nước cất: phải là nước cất pha tiêm: đạt tiêu chuẩn ghi trong DĐVN IV (tinh khiết, vô trùng và không chứa chí nhiệt tố).
- Một số dung môi đồng tan với nước: alcol và polyol
  + *Ethanol*: dùng loại mới cất và trung tính với nồng độ khoảng 15 % để tránh gây đau và hủy hoại mô tại nơi tiêm.
  + *Propylen glycol*: còn có tác dụng ổn định dung dịch tiêm, tránh cho hoạt chất không bị thủy phân khi tiệt khuẩn ở nhiệt độ cao.
  + *Glycerin*: thường dùng với tỷ lệ 15 %, phối hợp với alcol và nước để làm tăng độ tan của các hoạt chất ít tan trong nước hay dễ bị thủy phân trong môi trường nước.

+ *Polyetylen glycol*: như PEG 300, PEG 400. Thường dùng phối hợp làm dung môi thuốc tiêm cho một số hoạt chất như Erythromycin base, Artemether,…

Nhóm 2: dầu béo (chỉ dùng dầu thực vật, không dùng dầu khoáng). Dầu thực vật dùng làm dung môi pha chế thuốc tiêm có hoạt chất dễ tan trong dầu và cần sự hấp thu thuốc từ từ là loại ép nguội, trong, tinh khiết, trung tính và đã được tiệt khuẩn ở 140 – 160^{0}C trong 2 giờ. Thường dùng: dầu ô liu, dầu mè, dầu hướng dương, dầu hạt thuốc phiện…

2.3 Các chất phụ

Các chất phụ dùng trong thuốc tiêm phải là các hóa chất dược dụng, phải bảo đảm an toàn ở liều sử dụng, không làm thay đổi hiệu lực điều trị của thuốc. Không được cho các chất màu với mục đích nhuộm màu chế phẩm. Thường dùng các chất phụ sau:

- Các chất làm tăng độ tan, ví dụ như Natri benzoate giúp cafein tan nhiều trong nước hoặc Tween 20, Tween 80 làm tăng độ tan của Vitamin A, K trong nước.
- Các chất chống oxy hoá, ví dụ như các muối sulfit 0,05 – 0,15 % (Natri sulfit, Natri metabisulfit, Natri bisulfit), hay muối DiNatri EDTA (etylen diamin tetra acetic), hoặc các Tocoferol.
- Các chất điều chỉnh pH: nhằm duy trì pH của dung dịch tại giá trị mà ở đó thuốc tiêm bền vững. Ngoài ra các chất điều chỉnh pH còn có tác dụng làm giảm kích ứng hoại tử tại nơi tiêm, làm tăng đáp ứng sinh học của thuốc.

Một số chất thường dùng như acid clohydric, acid citric, natri bicarbonate, hoặc một số hệ đệm sau:

+ Hệ đệm citric / citrat pH 2,5- 6,0 nồng độ 1 -3%
+ Hệ đệm phosphat pH 6,0 – 8,2 nồng độ 0,8 – 2%

- Các chất bảo quản: thường được dùng cho thuốc tiêm nhiều liều, thuốc tiêm không tiệt trùng được bằng nhiệt độ (các thuốc tiêm chứa hormoon, men,…) nhưng chú ý không được cho chất bảo quản khi liều dùng lớn hơn 15 ml.

Một số chất bảo quản thường dùng như Phenol, Alcol benzylic, Nipagin M (Metyl Paraben), Nipasol (Propyl Paraben).

- Các chất đẳng trương hoá

Một dung dịch có nồng độ tiểu phân hòa tan ngang bằng với máu được gọi là dung dịch đẳng trương với máu, nồng độ tiểu phân hòa tan cao hơn gọi là dung dịch ưu trương, và ngược lại, nồng độ tiểu phân hòa tan thấp hơn là dung dịch nhược trương. Mặc khác, áp suất thẩm thấu (hoặc độ hạ băng điểm) phụ thuộc vào nồng độ tiểu phân hòa tan nên có thể nói một dung dịch tiêm đẳng trương với máu tức là dung dịch đó phải có áp suất thẩm thấu (hoặc độ hạ băng điểm) tương tự như huyết tương. Áp suất thẩm thấu của máu là 7,4 at và độ hạ băng điểm là -0,52OC.

Cần thiết phải cho các chất phụ để đẳng trương hóa dung dịch tiêm vì khi đẳng trương sẻ làm cho các dung dịch tiêm đỡ gây đau sót, hoại tử tại nơi tiêm (tiêm bắp)

hoặc tránh những tai biến có thể xảy ra như gây vỡ hồng cầu khi tiêm tĩnh mạch một lượng lớn dung dịch nhược trương, hay teo hồng cầu khi tiêm dung dịch ưu trương.

Các chất đẳng trương thường dùng là natri clorid, glucose, …

2.4 Bao bì đựng thuốc tiêm

Từ khi sản xuất, bảo quản, cho tới khi sử dụng, thuốc luôn luôn tiếp xúc trực tiếp với vỏ đựng thuốc. Trong quá trình tiếp xúc kéo dài như vậy các thành phần của vỏ đựng thuốc tiêm có thể tương tác với các thành phần có trong thuốc tiêm, làm ảnh hưởng một cách đáng kể đến độ bền vững của hoạt chất và do đó ảnh hưởng đến hoạt lực, độc tính, cũng như mức độ an toàn của thuốc.

- Vỏ đựng thuốc tiêm (ống tiêm) được làm bằng thủy tinh trung tính với các yêu cầu chất lượng như sau:
  + Không làm ảnh hưởng đến các thành phần có trong thuốc tiêm.
  + Có bề mặt bền vững khi tiệt khuẩn ở nhiệt độ và áp suất cao, không nhả các tạp chất vào trong thuốc tiêm.
  + Có độ trong suốt thích hợp đủ để quan sát hình thức cảm quan của thuốc.
  + Có khả năng cản trở ánh sáng (khi cần thiết) để bảo vệ các hoạt chất dễ bị phân hủy bởi ánh sáng.
- Nút cao su: Đối với thuốc tiêm nhiều liều, vỏ đựng là chai hay lọ nhỏ kèm theo nút cao su với các yêu cầu chất lượng như sau:
  + Có độ cứng và khả năng đàn hồi tốt để tự bịt kín lại khi rút kim tiêm ra.
  + Không cho hơi ẩm đi qua nút, tính chất này đặc biệt quan trọng đối với các thuốc tiêm ở dạng bột khô.
  + Không bị biến đổi khi tiệt khuẩn ở nhiệt độ cao.
  + Không nhả các thành phần từ nút vào thuốc.
  + Không phản ứng và hấp phụ với các thành phần có trong thuốc.

3. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ THUỐC TIÊM

3.1 Chuẩn bị

3.1.1 Hoạt chất và dung môi

Phải đạt các tiêu chuẩn qui định ghi trong Dược điển và phải có phiếu kiểm nghiệm chứng nhận đạt chất lượng dùng để pha thuốc tiêm.

3.1.2 Vỏ đựng thuốc tiêm

Chai, ống, lọ thủy tinh, túi chất dẻo, nút cao su (đạt yêu cầu dùng làm vỏ đựng thuốc tiêm) phải được xử lý theo các bước sau:

- Vỏ thủy tinh:
  + Rửa sạch bằng nước.
  + Rửa sạch bằng dung dịch xà phòng.
  + Rửa sạch xà phòng bằng nước.
  + Tráng lại thật sạch bằng nước cất pha tiêm.
  + Tiệt khuẩn bằng nhiệt khô (sấy) ngay sau khi rửa.

- Vỏ chất dẻo: Xử lý tương tự như vỏ thủy tinh, nhưng giai đoạn tiệt khuẩn phải lựa chọn phương pháp thích hợp.
- Nút cao su:
  + Rửa sạch bằng nước.
  + Luộc với nước sôi để loại parafin hoặc các sáp trên bề mặt nút.
  + Rửa bằng dung dịch chất tẩy rửa (tetranatri pyrophosphat hoặc trinatri phosphat).
  + Rửa sạch bằng nước tinh khiết.
  + Tráng lại bằng nước cất pha tiêm.
  + Tiệt khuẩn bằng phương pháp nhiệt ẩm.

3.1.3 Dụng cụ pha chế:

Phải sạch sẽ, tráng nước cất rồi tráng lại bằng nước cất pha tiêm, sấy khô nếu cần.

3.1.4 Cơ sở pha chế:

Cần được thiết kế hệ thống theo nguyên tắc một chiều để loại trừ hoặc làm giảm khả năng gây ô nhiễm chéo giữa các phòng khác nhau trong quá trình sản xuất.

Dây chuyền pha chế thuốc tiêm phải được thiết kế theo yêu cầu GMP về sản xuất các thuốc vô khuẩn. Phòng pha chế được tiệt khuẩn theo các bước sau:

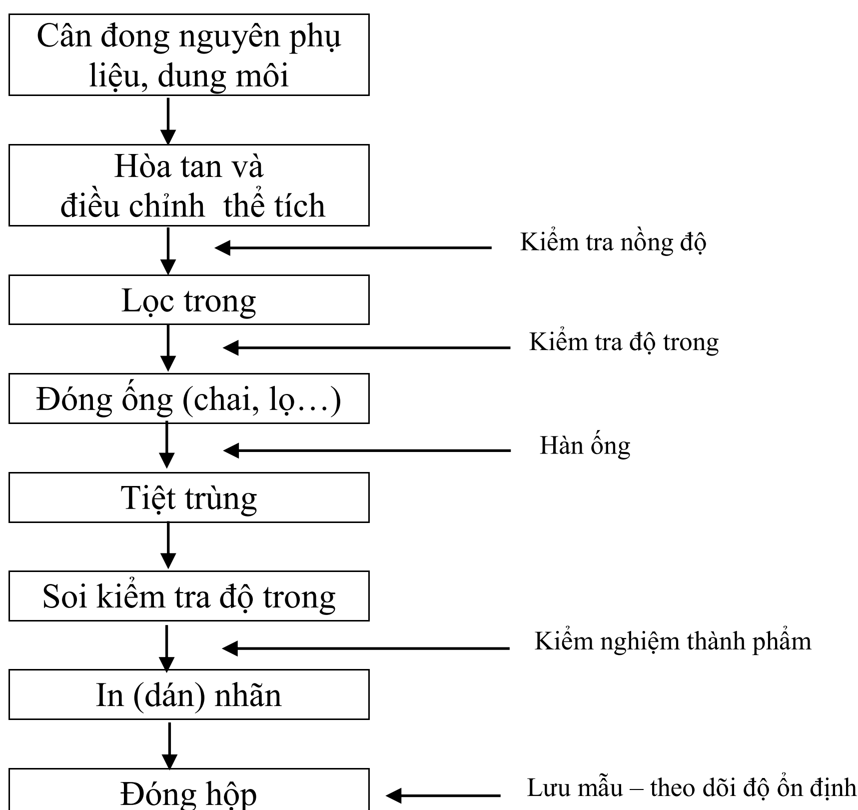
- Lau rửa sạch trần, tường, sàn nhà bằng nước.
- Lau lại bằng dung dịch cloramin B hoặc cloramin T 2% hoặc dung dịch acid phenic 0,5%.
- Tiệt khuẩn không khí bằng tia cực tím (UV) trong thời gian 30 phút trước khi pha chế.
- Không khí sạch, vô trùng đưa vào cơ sở sản xuất luôn ở áp suất dương và bảo đảm phòng pha chế đạt yêu cầu phòng trắng.

3.1.5 Người pha chế

Cán bộ, nhân viên phải được huấn luyện đầy đủ và thực hiện đúng các chế độ vệ sinh vô trùng, sử dụng trang phục trong sản xuất đúng theo yêu cầu của GMP.

3.2. Các giai đoạn sản xuất dung dịch thuốc tiêm

Theo sơ đồ 12.1:



Sơ đồ 12.1: Tóm tắt các giai đoạn sản xuất thuốc tiêm

Một số thao tác cần chú ý:

- Hòa tan hoạt chất và các chất phụ vào dung môi: Phải tiến hành nhanh để hạn chế đến mức thấp nhất thời gian thuốc tiếp xúc trực tiếp với không khí. Hoà tan trong bình thủy tinh hoặc thép không gỉ có định mức thể tích để dễ dàng điều chỉnh thể tích vừa đủ theo số lượng thuốc ghi trong công thức.
- Lọc trong (trừ nhũ tương, hỗn dịch): Phải lọc nhanh để tránh nhiễm khuẩn, chọn vật liệu lọc, phương pháp lọc, dụng cụ lọc cho thích hợp. Sau khi lọc phải kiểm tra độ trong và nồng độ hoạt chất.
- Đóng ống: Dung dịch thuốc tiêm sau khi lọc sẽ được đóng vào các vỏ đựng thuốc thích hợp. Thuốc tiêm thường được đóng vào ống thủy tinh (ống tiêm) và hàn kín.
- Hàn ống: Có 2 cách hàn kín đầu ống

+ Hàn ống bằng ngọn lửa đèn xì lia theo phương nằm ngang với đầu của dẫy ống tiêm (mức độ hàn kín chưa cao phải kiểm tra lại từng ống).
+ Hàn ống bằng cách kéo đầu ống (mức độ hàn kín tốt hơn).

Khi hàn đầu ống cần chú ý: không để dung dịch thuốc dính ở đầu ống, thuốc sẽ bị đốt cháy và làm đen đầu ống. Thường phải rửa đầu ống trước khi hàn nếu đóng thuốc bằng phương pháp chân không. Sau khi hàn cần kiểm tra độ kín của ống bằng phương pháp thích hợp.

- Tiệt khuẩn: Thuốc tiêm pha chế và đóng chai lọ xong phải được tiệt khuẩn ngay, thông thường tiệt khuẩn bằng nhiệt ướt. Căn cứ vào mức độ bền vững của thuốc để chọn nhiệt độ và thời gian tiệt khuẩn thích hợp (xem cụ thể trong chương kỹ thuật tiệt khuẩn trong bào chế). Ngoài ra, khi các thành phần trong thuốc tiêm không bền vững với nhiệt có thể sử dụng phương pháp lọc tiệt khuẩn.
- Dán nhãn: Nhãn thuốc tiêm phải theo đúng qui chế về nhãn thuốc của bộ y tế, có thể được in trực tiếp lên vỏ đựng thuốc hoặc cũng có thể in nhãn rời sau đó dán lên vỏ đựng thuốc. Nhãn thuốc chứa các nội dung chính sau:

+ Tên cơ sở sản xuất kinh doanh
+ Tên thuốc
+ Dạng bào chế, quy cách đóng gói.
+ Công thức hoặc thành phẩm cấu tạo chính.
+ Nồng độ hoặc hàm lượng
+ Công dụng và cách dùng
+ Số đăng ký đã được cấp
+ Hạn dùng và điều kiện bảo quản

Ví dụ nhãn thuốc tiêm Atropin Sulfat 0,025%

Rx

CTy CPDP XYZ
Địa chỉ: ....

THUỐC TIÊM ATROPIN SULFAT 0,025%
(Atropin Sulfat 0,25 mg/1ml)

TIÊM TĨNH MẠCH
THUỐC BÁN THEO ĐƠN
KHÔNG DÙNG QUÁ LIỀU CHỈ ĐỊNH
SDK: VNB-0101.08
HD: 06.06.2010

4. KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC TIÊM

- Độ trong, màu sắc: Thuốc tiêm phải trong suốt, không được vẩn đục (trừ nhũ tương, hỗn dịch), không có các tiểu phân lạ. Màu sắc đúng qui định.
- Thể tích thuốc trong ống, lọ: Dung tích thuốc không được nhỏ hơn thể tích thuốc ghi trên nhãn. Phương pháp xác định thể tích tiến hành như chỉ dẫn ghi trong DĐVN IV.
- pH: Đạt tiêu chuẩn qui định.
- Định tính: Dùng thuốc thử theo qui định. Phải chứa đúng thành phần như đã ghi trong công thức.
- Định lượng: Dùng phương pháp theo qui định. Thuốc phải có nồng độ, hàm lượng dược chất đạt tiêu chuẩn qui định.

- Độ vô khuẩn, chí nhiệt tố (chất gây sốt): Phải tuyệt đối vô khuẩn, không được có chất gây sốt (đối với thuốc tiêm với liều lớn hơn 15 ml). Kiểm tra chất gây sốt và độ vô khuẩn theo phương pháp ghi trong DĐVN.

5. MỘT SỐ CÔNG THỨC THUỐC TIÊM

5.1 Thuốc tiêm dung dịch cafein 7%

- Công thức:

  Cafein.............................. ....70g
  Natri benzoat................... ....100g
  Nước cất pha tiêm............ vđ 1000ml

- Tiến hành: hoà tan natri benzoat trong nước cất, thêm cafein vào hoà tan, thêm nước cất vừa đủ. Lọc trong, đóng ống 1 ml. Tiệt khuẩn ở 100^0C trong 30 phút. Dung dịch có pH = 6,5 – 8,5.
- Công dụng: kích thích thần kinh trung ương khi mệt mỏi, suy nhược hay trong các trường hợp suy hô hấp, suy tuần hoàn.
- Cách dùng: tiêm dưới da 0,25 g/lần, 1 – 2 lần/ 24h.

5.2 Thuốc tiêm dung dịch vitamin B1 2,5 %

- Công thức:

  Thiamin hydroclorid........ ....25,0g
  Dd Acid hydroclorid 0,1N 4ml
  Nước cất pha tiêm............ vđ 1000ml

- Tiến hành: hòa tan thường. Lọc trong, đóng ống 1 ml. Tiệt khuẩn ở 100^0C trong 30 phút. Dung dịch có pH = 2,5 – 3,5.

5.3 Thuốc tiêm dung dịch strychnin 0,1 %

- Công thức:

  Strychnin sulfat................ ....1g
  Acid citric 1g
  (hay dd acid hydroclorid 0,1N 10 ml)
  Nước cất pha tiêm .... vđ 1000ml

- Tiến hành: hòa tan các dược chất trong nước. Lọc trong, đóng ống 1ml. Tiệt khuẩn ở 100^0C trong 30 phút. Dung dịch có pH = 3 – 3,7

5.4 Thuốc tiêm dung dịch atropin sulfat 0,025 %

- Công thức:

  Atropin sulfat.................... 25centigam
  Acid citric 1g
  Nước cất pha tiêm .... vđ 1000ml

- Tiến hành: hòa tan thường, lọc trong, đóng ống 1 ml. Tiệt khuẩn ở 100^0C trong 30 phút. Dung dịch có pH = 3 – 5

5.5 Thuốc tiêm dung dịch novocain 1 %

- Công thức:

  Novocain........................ ....3g

Natri bisulfit..................... ....0,3g

DD acid hydroclorid 0,1N vđ pH = 3,5 – 5,0

Nước cất pha tiêm........ vđ....1000 ml

- Tiến hành: hòa tan natri bisulfit, sau đó Novocain trong nước cất, thêm dung dịch acid vừa đủ để có pH = 3,5 – 5. Lọc trong, đóng ống 1, 2, 5 ml. Tiệt khuẩn ở 100^{0}C trong 30 phút.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời ngắn các câu hỏi:

1. Có thể phân loại thuốc tiêm theo 3 cách

A. C.

B.

2. Phân loại thuốc tiêm theo đường tiêm có 4 loại

A. Thuốc tiêm trong da C.

B. D.

3. Dựa theo hệ phân tán có thể chia thành 4 loại

A. C.

B. D. Thuốc tiêm nhũ tương

4. Thành phần của một thuốc tiêm hoàn chỉnh gồm

A. C. Bao bì đựng thuốc tiêm

B. D.

5. Kể tên 3 loại dung môi dùng để pha tiêm

A. C.

B.

6. Kể tên 4 loại dung môi đồng tan với nước dùng để pha tiêm

A. C.

B. Polyetylen glycol D.

7. Nước cất pha tiêm khác với nước cất ở 2 chỉ tiêu

A. B.

8. Kể 3 loại chất phụ dùng trong thuốc tiêm

A. Chất làm tăng độ tan D.

B. E. Chất bảo quản

C.

9. Hai chất thường dùng để đẳng trương thuốc tiêm

A. B.

10. Sáu yêu cầu kiểm tra chất lượng thuốc tiêm

A. Độ trong, màu sắc D.

B. E.

C. G. Độ vô khuẩn, chí nhiệt tố

Trả lời đúng sai:

11. Thuốc tiêm vào cơ thể đã bỏ qua hàng rào bảo vệ tự nhiên của cơ thể nên thuốc phải tuyệt đối vô khuẩn
12. Thuốc tiêm không cho phép khu trú tác dụng tại nơi tiêm thuốc
13. Mỗi hoạt chất để pha thuốc tiêm tồn tại bền vững ở một khoảng pH nhất định
14. Một dung dịch đẳng với máu là một dung dịch có áp suất thẩm thấu bằng áp suất thẩm thấu của máu.
15. Các dung dịch tiêm ưu trương có thể tiêm dưới da
16. Vỏ đựng thuốc tiêm không phải là một thành phần để tạo ra một sản phẩm thuốc tiêm
17. Vỏ đựng thuốc bằng thủy tinh trung tính dùng tốt cho mọi thuốc tiêm
18. Để giảm khả năng gây nhiễm chéo trong quá trình sản xuất, hệ thống phòng pha chế thuốc tiêm phải được thiết kế theo nguyên tắc một chiều
19. Lọc tiệt khuẩn là phương pháp dùng cho các thuốc tiêm có hoạt chất không bền với nhiệt
20. Thuốc tiêm tĩnh mạch không đạt độ trong sẽ gây tắc kim tiêm khi tiêm
21. Chỉ có thể dùng dầu thực vật đạt tiêu chuẩn pha tiêm để pha thuốc tiêm.

Chọn một trả lời đúng nhất các câu từ 413 đến 418

22. Dầu nào không dùng làm dung môi trong thuốc tiêm

A. Dầu vừng
B. Dầu lạc
C. Dầu hướng dương
D. Dầu parafin
E. Dầu olive

23. Phương pháp tiệt khuẩn nào được dùng để tiệt khuẩn dầu làm dung môi cho thuốc tiêm

A. Luộc sôi ở 100 ^{0}C trong 1 giờ
B. Hấp trong nồi hấp Autoclave ở 121^{0}C trong 30 phút
C. Lọc loại vi khuẩn bằng màng lọc tiệt khuẩn
D. Sấy trong tủ sấy ở nhiệt độ 160^0 trong 1 giờ

24. Nhóm chất phụ nào không được phép thêm vào thuốc tiêm

A. Các chất màu
B. Chất làm tăng độ tan của dược chất
C. Chất ổn định dung dịch thuốc tiêm
D. Chất sát khuẩn
E. Chất gây tê giảm đau

25. Thuốc tiêm nào nhất thiết phải thêm chất sát khuẩn.

A. Các dung dịch thuốc tiêm dầu
B. Các dung dịch thuốc tiêm thể tích lớn

C. Các dung dịch tiêm tĩnh mạch với liều một lần > 15 ml
D. Các thuốc tiêm vào tủy sống
E. Các thuốc tiêm đóng lọ gồm nhiều liều

26. Hệ đệm nào không được dùng cho thuốc tiêm

A. Acetic / acetat
B. Citric / citrate
C. Photphat
D. Boric / borat
E. Glutamic / Glutamat

27. Để tiệt khuẩn thành phẩm thuốc tiêm không dùng phương pháp

A. Lọc loại vi khuẩn
B. Phương pháp Tyndal
C. Luộc sôi
D. Hấp trong autoclave
E. Dùng tia bức xạ UV

BÀI 10. THUỐC TIÊM TRUYỀN

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa, đặc điểm của thuốc tiêm truyền.
2. Kể tên 5 loại dung dịch tiêm truyền và cho thí dụ từng loại.
3. Trình bày được thành phần và kỹ thuật điều chế thuốc tiêm truyền.

NỘI DUNG

1. KHÁI NIỆM CHUNG

1.1 Định nghĩa

Thuốc tiêm truyền là dung dịch nước hoặc nhũ tương dầu trong nước, vô khuẩn, không có chất gây sốt, không có nội độc tố vi khuẩn và thường đẳng trương với máu, không chứa chất bảo quản, dùng để tiêm vào tĩnh mạch với thể tích lớn, tốc độ chậm (DĐVN IV).

Đối với các thuốc tiêm truyền dạng bột, hoặc dung dịch đậm đặc vô khuẩn sau khi trộn với những thể tích quy định của chất lỏng vô khuẩn thích hợp thì phải trở thành các dung dịch trong không có các tiểu phân lạ, hoặc các nhũ tương đồng nhất tuân theo yêu cầu của thuốc tiêm hoặc thuốc tiêm truyền tĩnh mạch.

1.2 Đặc điểm

- Dung môi pha chế là nước cất vô khuẩn, không có chất gây sốt.
- Dùng với liều lượng lớn nên cần phải đẳng trương với máu và các dịch của cơ thể.
- Thời gian tiêm truyền tĩnh mạch kéo dài.
- Phải tuyệt đối vô khuẩn, không có chất gây sốt, không dùng chất bảo quản.
- Đóng chai, lọ với thể tích lớn : 100, 200, 250, 500ml…

1.3. Phân loại

1.3.1 Các dung dịch cung cấp nước, chất điện giải

- Loại này có tác dụng bù nước khi cơ thể bị mất nước và rối loạn chất điện giải trong trường hợp bệnh nhân bị sốt cao, ói mửa, tiêu chảy để thiết lập lại cân bằng sinh lý bình thường.
- Các dung dịch thường gặp như Natri clorid 0,9 %, Kali clorid 2 %, Ringer lactate, Dextrose 5 %,…

1.3.2 Dung dịch cung cấp năng lượng và chất dinh dưỡng

- Trong trường hợp bệnh nhân không thể tiếp nhận được các chất dinh dưỡng cho cơ thể từ thức ăn qua đường tiêu hoá do những nguyên nhân nào đó, khi đó các dịch truyền có chứa các chất dinh dưỡng cần thiết như carbonhydrat, các acid amin, các acid béo, các chất khoáng, các nguyên tố vi lượng và các vitamin, sẽ được tiêm truyền cho bệnh nhân.

- Các dung dịch cung cấp năng lượng thông thường như glucose 5%, 10%, 20%, 30%. Trong đó dung dịch glucose 20%, 30% là các dung dịch ưu trương nên khi truyền vào tĩnh mạch phải truyền rất chậm.
- Các dung dịch cung cấp chất dinh dưỡng là các dung dịch tái tạo protein như dung dịch tiêm truyền đạm thủy phân, dung dịch tiêm truyền acid amin tinh khiết như Alvesin, Moriamin.

1.3.3 Dung dịch cân bằng acid kiềm của cơ thể

Huyết tương người bình thường có pH = 7,35 – 7,45 và được duy trì ổn định trong khoảng pH này nhờ nhiều hệ đệm sinh lý có sẵn trong cơ thể. Nhưng vì một nguyên nhân nào đó pH của huyết tương nhỏ hơn 7,35 nghĩa là máu bị nhiễm acid; ngược lại nếu pH của huyết tương lớn hơn 7,45 nghĩa là máu bị nhiễm kiềm. Trong những trường hợp này cần phải truyền các dung dịch có tác dụng tái lập cân bằng acid kiềm của máu.

Thực tế hay dùng dung dịch natri hydrocarbonat 1,4% khi máu nhiễm acid, và dùng dung dịch amoni clorid 2,14% khi máu nhiễm kiềm.

1.3.4 Dung dịch tiêm truyền thay thế huyết tương

Khi cơ thể người bệnh bị mất máu do chấn thương, do phẫu thuật hoặc do chảy máu nội tạng, tùy thuộc vào lượng máu bị mất mà người bệnh có thể bị tụt huyết áp, trụy tim và có thể tử vong nếu thể tích máu bị mất không được bù đắp kịp thời. Trong trường hợp không có máu để truyền, có thể tạm thời bù lại thể tích máu đã mất bằng cách tiêm truyền một số dung dịch của các chất có phân tử lượng cao.

Hiện nay hay dùng các dung dịch dextran hay các dung dịch P.V.P (với các biệt dược như Subtosan, Periston).

Tuy nhiên, khi cơ thể bị mất máu, việc truyền dung dịch các chất cao phân tử như dextran chỉ mang tính chất tạm thời để bổ sung thể tích huyết tương thiếu hụt cho cơ thể nhưng không bổ sung được số lượng tế bào máu đã mất, đặc biệt là khi cơ thể bị mất một lượng máu lớn. Trong những trường hợp như vậy tốt nhất là truyền máu cho bệnh nhân. Máu phải được bảo quản trong các dung dịch chống đông máu.

Dung dịch chống đông và bảo quản điển hình như dung dịch A.C.D, dùng để chống đông và bảo quản máu trước khi truyền máu cho người bệnh.

Dung dịch A.C.D (USP 24):

Dung dịch	A	B
Acid citric khan	....................7,3 g	.... 4,4 g
Natri citrate.$2H_2O$	.....................22 g	.... 13,2 g
Dextrose.$1H_2O$	..................24,5 g	.... 14,7 g
Nước cất pha tiêm	............vđ 1000 ml	... vđ 1000 ml

Cách dùng: 100 ml máu tươi cần 15 ml dung dịch A hoặc 25 ml dung dịch B để bảo quản.

1.4. Yêu cầu chất lượng

Thuốc tiêm truyền phải đạt các yêu cầu của thuốc tiêm và các yêu cầu sau đây

- Độ trong: Phải đạt quy định về độ trong của thuốc tiêm khi kiểm tra bằng mắt thường (phụ lục 8.9, mục B, DĐVN IV).
- Các dung dịch có thể tích liều truyền từ 100 ml trở lên phải đáp ứng yêu cầu về giới hạn kích thước và số lượng các tiểu phân (Phụ lục 8.9, mục A, DĐVN IV).
- Các nhũ tương để tiêm truyền không được có dấu hiệu tách lớp, và kích thước các giọt phân tán phải được quyết định bởi yêu cầu sử dụng của chế phẩm
- Thể tích: phải đạt theo thể tích ghi trên nhãn.
- Chất gây sốt: không được có.

2. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ

2.1 Chuẩn bị nguyên liệu

- Dược chất: Dược chất phải đạt các tiêu chuẩn qui định trong Dược điển.
- Tính lượng nguyên liệu cần pha và cần lưu ý với những dược chất ngậm nước, thí dụ như glucose.
- Dung môi: Nước cất pha tiêm đạt tiêu chuẩn trong Dược điển.
- Bao bì đựng thuốc tiêm truyền: Theo yêu cầu như bao bì đựng thuốc tiêm.

2.2 Kỹ thuật pha chế

Kỹ thuật tương tự như pha chế thuốc tiêm

3. KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

Kiểm tra chất lượng như trong kiểm tra chất lượng của thuốc tiêm.

4. MỘT SỐ CÔNG THỨC TIÊM TRUYỀN

4.1 Dung dịch natri hydrocarbonat 1,4%

- ***Công thức:***

Natri hydrocarbonat.......... ....7g
Nước cất pha tiêm............ .vđ 500ml

- ***Tiến hành:*** cân và hòa tan 7 gam $NaHCO_3$ trong nước cất pha tiêm, sau đó điều chỉnh cho thể tích vừa đủ 500 ml, lọc trong, đóng chai và đem hấp tiệt trùng. Sau đó soi và kiểm tra độ trong, cuối cùng dán nhãn.
- ***Công dụng:*** Dung dịch này có pH = 7 – 8,5, được dùng khi máu bị nhiễm acid, có tác dụng cung cấp trực tiếp ion HCO_3^- để lập lại cân bằng acid – kiềm trong máu.
- ***Cách dùng:*** tiêm truyền tĩnh mạch

Nhãn:

Rx	CTy CPDP XYZ Địa chỉ: ……… **THUỐC TIÊM TRUYỀN NATRI BICARBONAT 1,4%** Chai 500ml TIÊM TRUYỀN TĨNH MẠCH THUỐC BÁN THEO ĐƠN SDK: VNB-0101.08 HD: 06.06.2010

4.2 Dung dịch Ringer

- Công thức:

Natri clorid............................... ....8,6g
Kali clorid................................ ....0,3g
Canci clorid.............................. ....0,33g
Nước cất pha tiêm .... vđ 1000ml

- Dung dịch này có pH = 5 – 7,5, dùng để tiêm truyền cung cấp nước và chất điện giải.

4.3 Dung dịch Ringer – Lactat

- ***Công thức***:

Natri clorid............................... ....6g
Kali clorid................................ ....0,3g
Canci clorid.............................. ....0,2g
Natri lactat 3,1g
Nước cất pha tiêm .... vđ 1000ml

Dung dịch này có pH = 6 – 7,5. Dùng trong trường hợp bệnh nhân bị mất nhiều chất điện giải cùng một lúc.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời ngắn các câu hỏi:

28. Hai đặc điểm của dung dịch tiêm truyền khác với thuốc tiêm

A. Tiêm tĩnh mạch với tốc độ chậm B.

29. Chai lọ đựng thuốc tiêm truyền có các dung tích:

A. 100 ml B. C. D.

30. Bốn loại dung dịch tiêm truyền

A. Dung dịch tiêm truyền cung cấp nước, chất điện giải B. C. D.

Trả lời đúng sai các câu từ 422 đến 434

31. Đường tiêm của dung dịch tiêm truyền là tĩnh mạch
32. Thuốc tiêm truyền có thể dùng chất bảo quản
33. Thuốc tiêm truyền bắt buộc phải thử chí nhiệt tố
34. Dung dịch tiêm truyền Glucose 30 % để thay thế huyết tương

35. Có thể dùng Dextran hay P.V.P pha chế dung dịch tiêm truyền thay thế huyết tương.
36. Để bảo quản máu (chống đông máu) dùng dung dịch A.C.D
37. Dung dịch tiêm truyền $NaHCO_3$ 1,4 % dùng để điều trị khi máu nhiễm kiềm
38. Dung dịch tiêm truyền NH_4Cl 2,14 % để điều trị khi máu nhiễm acid
39. Độ trong của dung dịch tiêm truyền đòi hỏi cao hơn thuốc tiêm
40. Dung dịch tiêm truyền NaCl 0,9 % là nhược trương
41. Dung dịch Ringer – lactat là dung dịch đẳng trương để cung cấp nước và nhiều chất điện giải. Dung dịch glucose 20 % là dung dịch đẳng trương dùng cung cấp năng lượng. Dung dịch tiêm truyền acid amin (Alvesin; moriamin) cung cấp chất dinh dưỡng

Chọn một trả lời đúng nhất các câu từ 435 đến 438

42. Chọn dung dịch tiêm truyền cho bệnh nhân sốt cao, tiêu chảy, ói mửa

A. Dung dịch Ringer lactate
B. Dung dịch glucose 30 %
C. Dung dịch $NaHCO_3$ 1,4 %
D. Dung dịch tiêm truyền acid amin (moriamin)
E. Dung dịch NH_4Cl 2,14 %

43. Dung dịch tiêm truyền nào sau đây đẳng trương với máu

A. Dung dịch glucose 30 %
B. Dung dịch glucose 20 %
C. Dung dịch glucose 10 %
D. Dung dịch NaCl 10 %
E. Dung dịch KCl 10%

44. Thuốc tiêm truyền nào sau đây không cần kiểm tra độ trong

A. Dung dịch glucose 30 %
B. Dung dịch NH_4Cl 1,4 %
C. Nhũ tương dầu hạnh nhân cung cấp năng lượng
D. Dung dịch tiêm truyền cung cấp chất dinh dưỡng (Avesin)
E. Dung dịch A.C.D

45. Loại dung dịch tiêm truyền nào sau đây có pH khác với pH của huyết tương

A. Dung dịch cung cấp nước, chất điện giải
B. Dung dịch cung cấp năng lượng và chất dinh dưỡng
C. Dung dịch cân bằng acid kiềm của cơ thể
D. Dung dịch tiêm truyền thay thế huyết tương
E. Dung dịch A.C.D

BÀI 11. SIRO THUỐC

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa, phân loại, đặc điểm của siro thuốc.
2. Trình bày được kỹ thuật điều chế siro đơn và siro thuốc.
3. Phân tích được một số công thức điều chế siro thuốc.

NỘI DUNG

1. ĐỊNH NGHĨA

Siro là dung dịch nước đường đậm đặc, có chứa các dược chất hoặc dịch chiết dược liệu và các chất thơm. Siro đơn chứa 64 % đường trắng RE.

2. PHÂN LOẠI

- Siro đơn: thành phần có saccarose (đường kính) và nước, dùng làm chất dẫn, chất điều vị.
- Siro thuốc: thành phần có siro đơn và dược chất, có tác dụng điều trị bệnh.

3. ĐẶC ĐIỂM

- Siro đơn có hàm lượng đường cao nên có thể bảo quản được lâu, có tác dụng dinh dưỡng.
- Siro đơn có tỷ trọng ở 20°C là 1,32, ở 105°C là 1,26.
- Nồng độ đường là 64% (ở nồng độ này vi sinh vật không hoạt động được nên hiếm khi dùng chất bảo quản).
- Siro thuốc che giấu được mùi vị khó chịu của một số hoạt chất do đó rất thích hợp với trẻ em.
- DĐVN IV cho phép thêm vào siro đơn một số chất phụ gia nếu thấy cần thiết như các chất bảo quản (acid sorbic và acid benzoic với hàm lượng không quá 0,3% hoặc các este acid parahydroxybenzoic với hàm lượng không quá 0,05%).

4. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ

4.1. Điều chế siro đơn

4.1.1. Phương pháp nóng (hoà tan ở nhiệt độ sôi)

- Công thức

  Đường saccarose dược dụng.... 165g.
  Nước cất.................................. 100g.

- Tiến hành

+ Hoà tan đường vào nước nóng khoảng 80°C. Tiếp tục đun để đạt nhiệt độ sôi 105°C (tương ứng với nồng độ đường 64%).
+ Ngưng đun và lọc nóng.
+ Kiểm tra nồng độ đường.
+ Đóng chai, đậy nút kín.

- Ưu điểm điều chế nhanh, hạn chế khả năng nhiễm khuẩn.
- Nhược điểm siro thu được có màu hơi vàng do đường bị caramen hóa. Do tiếp xúc với nhiệt đường saccarose có thể tạo ra đường khử (đường đơn).

4.1.2. Phương pháp nguội

– Công thức

Đường saccarose dược dụng............... 180g.

Nước cất........................... .... 100g

– Tiến hành

+ Cho đường vào nước, khuấy kỹ đến khi đường tan hoàn toàn hoặc đường được đặt trong túi vải treo ở ngay phía dưới mặt nước để yên, quá trình hòa tan tự xảy ra theo cách đối lưu từ trên xuống, khi đường hòa tan hết mới khuấy đều.

+ Lọc.

+ Kiểm tra nồng độ đường.

+ Đóng chai đầy, nút kín.

– Ưu điểm siro không màu. Đường saccarose không tạo thành đường khử (đường đơn).

– Nhược điểm thời gian hòa tan lâu, dễ nhiễm khuẩn.

4.1.3. Kiểm tra nồng độ đường sau khi điều chế siro đơn

– DĐVN qui định siro đơn đúng nồng độ là 64% thì ở:

+ 20°C: d=1,32 tương ứng 35° Baumé.

+ 105°C: d=1,26 tương ứng 30° Baumé.

– Để đo tỷ trọng của siro dùng tỷ trọng kế hoặc Baumé kế.

– Liên quan giữa tỷ trọng (d) và độ Baumé (n):

$$d = \frac{145}{145-n} \Rightarrow n = 145 - \frac{145}{d}$$

– Nồng độ đường trong siro có thể được xác định bằng cách đo tỷ trọng hoặc đo nhiệt độ sôi do có tương quan quan giữa nồng độ và tỷ trọng, giữa nồng độ và nhiệt độ sôi.

- Bảng a. Mối quan hệ giữa tỷ trọng của siro đơn và nồng độ đường ở 15°C:

Nồng độ đường (%)	Tỷ trọng siro
65	1,3207
64	1,3146
60	1,2960

- Bảng b. Mối quan hệ giữa nồng độ đường và nhiệt độ sôi của dung dịch đường saccarose trong nước.

Nồng độ đường (%)	Nhiệt độ sôi (°C)
10	100
20	100,6
30	103,6
64-65	105
80	112

Cách đo nhiệt độ sôi để xác định nồng độ đường thường mắc sai số lớn do nhiệt độ sôi thay đổi không nhiều khi thay đổi nồng độ.

4.1.4. Điều chỉnh nồng độ đường đến nồng độ qui định

– Nếu siro đậm đặc phải pha loãng bằng nước cất.

+ Nếu đo bằng phù kế Baumé:

Lượng nước thêm vào được tính theo công thức sau

$$Q = 0,033 \times S \times D.$$

Q: là lượng nước thêm vào tính bằng g, kg.

S: là khối lượng siro đậm đặc tính bằng g, kg.

D: là độ Baumé chênh lệch

Thí dụ: có 5000g siro đơn đo được 38° Baumé ở 20°C. Điều chỉnh để siro có đúng độ (35° Baumé)

$Q = 0,033 \times S \times D = 0,033 \times 5000 \times (38 - 35) = 495g$ (hay 495ml.)

Nếu dùng tỷ trọng kế, lượng nước thêm vào được tính theo công thức:

$$Q=0.033 \times S \times \left[\left(145 - \frac{145}{d}\right) - \left(145 - \frac{145}{d_1}\right)\right] = 0.033 \times S \times 145 \times \frac{d-d_1}{dd_1}$$

d: tỷ trọng của siro cần pha loãng

d_1: tỷ trọng qui định của siro cần đạt được

+ Nếu đo bằng tỉ trọng kế, lượng nước tính theo công thức:

$$X = \frac{a.d_2(d_1 - d)}{d_1(d - d_2)}$$

X: lượng nước cần thêm (g)

d_1: tỷ trọng của siro cần pha loãng

d: tỷ trọng cần đạt đến

d_2: tỷ trọng dung môi pha loãng (d_2=1 nếu là nước)

a: lượng siro cần pha loãng (g)

4.1.5. Làm trong siro đơn

– Siro đơn được lọc nóng qua nhiều lớp vải gạc, vải dạ hoặc giấy lọc đặc biệt dầy và xốp có lỗ lọc lớn.

– Dùng bột giấy lọc 1g bột giấy nghiền thành bột nhão trong cối sứ với một ít nước nóng, đổ vào 1000g siro đang nóng, đun sôi vài phút. Sau đó lọc.

– Lọc áp lực (lọc nén) hoặc lọc giảm áp lực (bằng hút chân không).

4.2. Điều chế siro thuốc

4.2.1. Điều chế siro thuốc bằng cách hòa tan dược chất hay dung dịch dược chất vào siro đơn

Áp dụng khi dược chất dễ tan trong siro đơn hoặc dược chất khó tan cần phải hòa tan trong một dung môi thích hợp, sau đó phối hợp với siro đơn.

Dược chất có thể là:

– Hóa chất: natri bromid, acidcitric.

- Bán thành phẩm như cồn thuốc, cao thuốc, dịch chiết đậm đặc.

4.2.2. Điều chế siro thuốc bằng cách hòa tan đường vào dung dịch dược chất

- Áp dụng thường áp dụng cho các siro điều chế từ dược liệu.
- Tiến hành tùy theo tính chất của dược chất chứa trong dược liệu mà ta đem hầm, hãm, sắc ngấm kiệt để lấy dịch chiết rồi thêm đường theo tỷ lệ siro đơn điều chế theo phương pháp nguội.

5. KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG ĐÓNG GÓI – BẢO QUẢN

- Siro lỏng sánh, có vị ngọt đặc trưng của siro và mùi dễ chịu tùy từng thành phần dược chất, trong suốt trừ một số siro điều chế từ dịch chiết dược liệu có thể hơi đục.
- Siro đơn pha xong phải đóng vào chai khô, sạch, đậy nút kín.
- Siro thuốc đóng chai nhỏ, vô khuẩn, đậy nút kín.
- Siro điều chế có nồng độ đường thấp hoặc cao hơn 64% để một thời gian sẽ bị vẩn đục do nấm mốc, sủi bọt, lên men lactic. Hiện tượng lên men càng nhanh nếu trong siro có đường đơn do quá trình thủy phân tạo ra.
- Bảo quản nơi khô, mát (25°C), không để nơi lạnh vì có thể làm kết tinh đường trong siro.
- Có thể bảo quản siro bằng cách thêm cồn, acid benzoic, nipagin, nipasol với nồng độ thích hợp.

6. MỘT SỐ CÔNG THỨC SIRO THUỐC

6.1. Siro vỏ cam đắng

- Công thức:

Vỏ cam đắng.............. 10g.
Cồn 60° .... 10ml.
Nước cất................. 100ml.
Đường trắng................. vđ.

- Tiến hành

+ Cắt nhỏ vỏ cam, ngâm với cồn 60° trong 12 giờ, rút dịch chiết cồn (dịch chiết 1).
+ Hãm bã vỏ cam với nước nóng 70°C trong 6 giờ, rút dịch chiết nước (dịch chiết 2).
+ Gộp dịch chiết 1 và 2 lại rồi lọc.
+ Thêm đường theo tỷ lệ siro đơn (phương pháp nguội,) trộn đều, đóng chai.
+ Dán nhãn thành phẩm thường dùng trong.

- Công dụng: trị ho, làm tá dược thơm cho các dạng thuốc khác.

6.2. Siro Acid Citric

- Công thức

Acid citric .... 1g.
Nước cất..................... 2ml.
Siro đơn .... vđ 100g.

– Tiến hành

+ Hòa tan acid citric vào 2ml nước cất . Lọc.

+ Trộn đều dịch lọc acid citric vào siro đơn.

+ Thêm siro đơn vừa đủ 100g, khuấy đều, đóng chai.

+ Dán nhãn thành phẩm thường dùng trong.

– Công dụng: giải khát, dùng pha một số dạng thuốc khác.

6.3. Siro Tribromid

- Công thức

Calci bromid .... 3g.
Natri bromid ....3g.
Amoni bromid.................. ....3g.
Siro vỏ cam đắng ....100ml.

– Tiến hành

+ Hòa tan các hoạt chất trên trong khoảng 80ml siro vỏ cam đắng.

+ Thêm siro vỏ cam đắng vừa đủ 100ml, khuấy đều.

+ Đóng chai, nút kín.

+ Dán nhãn thành phẩm thường dùng trong.

– Công dụng trị ho, long đàm.

6.4. Siro Iodotanic

– Công thức

Iod 2g
Tanin 4g
Nước cất 400ml
Đường trắng dược dụng ... .600g

– Tiến hành

+ Hòa tan tanin vào nước cất trong bình cầu (bình phản ứng).

+ Thêm iod đã tán nhỏ và khoảng 1/6 lượng đường, đậy kín.

+ Đun cách thủy ở gần 60°C, thỉnh thoảng lắc.

+ Khi iod tan hết và dung dịch không còn phản ứng với giấy hồ tinh bột, cho nốt lượng đường còn lại vào bình và tiếp tục đun cách thủy cho tan hết đường.

+ Lọc, đóng chai, dán nhãn thành phẩm thường dùng trong.

– Chế phẩm màu nâu đỏ, vị ngọt săn se.

– Công dụng: thuốc bổ dùng trong trường hợp cơ thể suy nhược, trẻ em lao hạch

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời ngắn các câu từ 439 đến 443

46. Nêu 2 cách phân loại siro:

A. B.

47. Nêu 2 thành phần chính của siro thuốc

A. B.

48. Bốn giai đoạn chính của quá trình điều chế siro đơn

A. Hòa tan đường C.

B. D.

49. Hai dụng cụ để kiểm tra nồng độ đường của siro

A. B.

50. Hai phương pháp điều chế siro thuốc

A. B.

Trả lời đúng sai các câu hỏi:

51. Thành phần của siro đơn là đường glucose

52. Tỉ trọng của siro đơn chế nóng ở 20^0C là 1,32

53. Tỉ trọng của siro đơn chế nguội ở 20^0C là 1,26

54. Nhiệt độ sôi của siro đơn chế nóng và chế nguội là khác nhau

55. Nồng độ đường trong siro đơn là 64 %

56. Nồng độ đường trong siro thấp hơn qui định sẽ làm siro dễ bị hỏng (vi khuẩn phát triển)

57. Nồng độ đường trong siro cao hơn qui định không bị vi khuẩn làm hỏng

58. Phải điều chỉnh nồng độ đường của siro đơn đến 64 % (tương ứng với tỉ trọng 1,32 ở 20^0C)

Chọn một câu trả lời đúng nhất các câu từ 184 đến 186

59. Giai đoạn quan trọng nhất trong điều chế siro đơn là

A. Chuẩn bị nguyên liệu D. Làm trong

B. Hòa tan đường E. Khử màu

C. Điều chỉnh hàm lượng đường

60. Siro thuốc được điều chế bằng cách hòa tan dược chất vào siro đơn là

A. Siro vỏ cam đắng D. Siro tribromid

B.Siro iodotaninic E. C và D đúng

C.Siro Acid citric

61. Siro thuốc được điều trị chế bằng hòa tan đường vào dung dịch thuốc.

A. Siro Tribromid D. Siro iodotanic

B. Siro Acid citric E. C và D đúng

C. Siro vỏ cam đắng

BÀI 12. NHŨ TƯƠNG (Emulsiones)

MỤC TIÊU

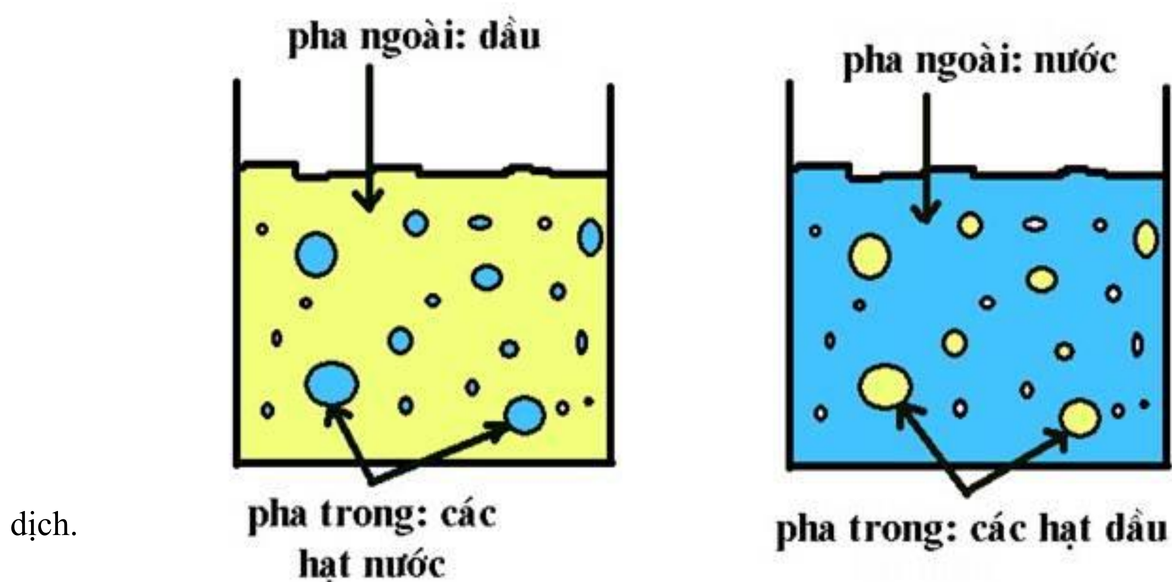
1. Trình bày được định nghĩa, phân loại, thành phần của nhũ tương thuốc.
2. Kể được ưu nhược điểm của nhũ tương thuốc.
3. Nêu được các giai đoạn điều chế nhũ tương thuốc.

NỘI DUNG

1. ĐỊNH NGHĨA

- ***Nhũ tương*** là một hệ phân tán vi dị thể được tạo bởi hai tướng lỏng không đồng tan vào nhau, trong đó một tướng lỏng được gọi là pha phân tán được phân tán đồng đều dưới dạng các giọt mịn có đường kính từ 0,1 đến vài chục micromet trong một chất lỏng khác gọi là môi trường phân tán.
- ***Nhũ tương thuốc*** :theo DĐVN nhũ tương thuốc gồm các dạng thuốc lỏng hoặc mềm để uống, tiêm, dùng ngoài được điều chế bằng cách dùng tác dụng của chất nhũ hóa thích hợp để trộn đều 2 chất lỏng không đồng tan được gọi một cách qui ước là Dầu và Nước.

Nhũ tương lỏng kiểu Dầu / Nước dùng làm thuốc uống thường được gọi là nhũ dịch.



2. THÀNH PHẦN

2.1. Thuật ngữ qui ước

- Pha Nước (tướng Nước) là chất lỏng phân cực.
- Pha Dầu (tướng Dầu) là chất lỏng không phân cực hoặc rất ít phân cực.
- Pha phân tán (pha nội, tướng nội, tướng phân tán, pha không liên tục) là chất lỏng ở trạng thái phân tán thành giọt mịn.

- Pha ngoại (tướng ngoại, môi trường phân tán, pha liên tục) là chất lỏng chứa đựng chất lỏng phân tán.

2.2. Thành phần của nhũ tương

- Pha dầu (tướng dầu)
- Pha nước (tướng nước)
- Chất nhũ hóa.

2.2.1. Pha dầu

Gồm tất cả các dược chất và dẫn chất hoặc tá dược không phân cực hay rất ít phân cực như các loại dầu, mỡ, sáp, tinh dầu, nhựa, các dược chất hòa tan được trong dầu.

2.2.2. Pha nước

Gồm các chất lỏng phân cực như nước, nước thơm, nước sắc, nước hãm, ethanol, glycerol…và các chất dễ hòa tan trong các chất lỏng trên.

2.2.3. Chất nhũ hóa

Để giúp cho nhũ tương hình thành và có độ bền nhất định.

- Nhóm chất nhũ hóa tan trong nước, tạo nhũ tương kiểu D/N như gôm Arabic, gôm adragant, gelatin, tween…
- Nhóm chất nhũ hóa tan trong dầu, tại nhũ tương kiểu N/D như cholesterol, span, sáp ong, …

3. PHÂN LOẠI

- Theo kiểu nhũ tương: D/N, N/D, D/N/D, N/D/N…
- Theo nguồn gốc:
  + Nhũ tương thiên nhiên: sữa, lòng đỏ trứng.
  + Nhũ tương nhân tạo: được điều chế bằng cách dùng chất nhũ hóa để phối hợp hai pha Dầu và Nước.
- Theo nồng độ pha phân tán: nhũ tương loãng, nhũ tương đặc
- Theo kích thước pha phân tán: nhũ tương thô, vi nhũ tương.
- Theo đường sử dụng: nhũ tương uống, tiêm, dùng ngoài…

4. ƯU NHƯỢC ĐIỂM

4.1. Ưu điểm

- Đối với thuốc uống giúp che giấu mùi vị khó chịu của dược chất như dầu cá. Hạn chế tác dụng gây kích ứng niêm mạc hệ tiêu hóa như bromoform, tinh dầu giun. Phát huy tác dụng của thuốc như các chất dầu khi điều chế dưới dạng nhũ tương có thể hấp thu tốt hơn.
- Đối với thuốc tiêm kiểu D/N có thể dùng cho mọi đường tiêm (các chế phẩm dinh dưỡng toàn thân cung cấp các chất béo, carbohydrat, vitamin cho bệnh nhân suy nhược). Kiểu N/D dùng tiêm bắp hoặc dưới da để cho tác dụng kéo dài (nhũ tương tiêm bắp của vài vaccin kéo dài thời gian miễn dịch)
- Đối với thuốc dùng ngoài: cả hai loại nhũ tương D/N và N/D đều dẫn thuốc qua da tốt làm tăng hiệu quả trị liệu của chế phẩm.

4.2. Nhược điểm

Chế phẩm thường kém bền vững (tách lớp) trong quá trình bảo quản. Việc điều chế phải có một số phương tiện nhất định (chất nhũ hóa, thiết bị phân tán)

5. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ

Nguyên tắc chung:

- Pha Nước + Pha Dầu + Chất nhũ hóa: dưới tác động của lực gây phân tán mạnh → nhũ tương.
- Các dược chất dễ tan trong nước được hòa tan trong pha Nước, dễ tan trong dầu hòa tan trong pha Dầu.

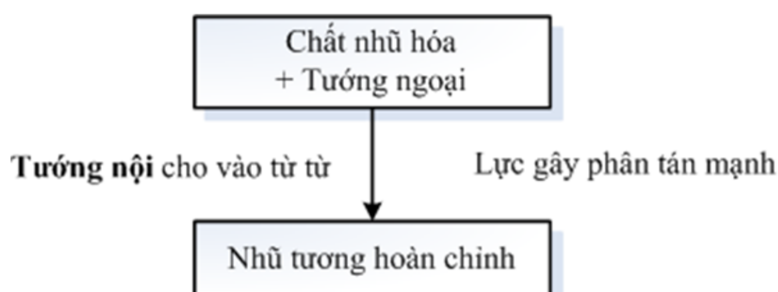
Chú ý: Để điều chế nhũ tương đạt yêu cầu:

- Thiết bị và lực gây phân tán phải phù hợp với phương pháp điều chế nhũ tương.
- Điều chế ở nhiệt độ thích hợp.

5.1. Phương pháp keo ướt

5.1.1. Nguyên tắc

Chất nhũ hóa được hòa tan trong lượng lớn pha ngoại, sau đó thêm từ từ pha nội vào, vừa thêm vừa phân tán đến khi hết pha nội và tiếp tục cho đến khi nhũ tương đạt yêu cầu.



Sơ đồ 18.1: *Điều chế nhũ tương bằng phương pháp keo ướt*

Thí dụ:

5.1.2. Công thức

Dầu	.... 500ml.
GelatinA	.... 8g.
Acid tartaric	.... 0,6g.
Chất tạo mùi	.... vđ.
Ethanol	.... 60ml.
Nước tinh khiết	vđ 1000 .... ml.

5.1.3. Điều chế

- Cho gelatin và acid tartric vào khoảng 300ml nước, để yên vài phút, đun nóng nhẹ đến khi gelatin hòa tan hoàn toàn.
- Nâng nhiệt độ hỗn hợp đến 98°C và duy trì nhiệt độ này trong khoảng 20 phút.
- Để hỗn hợp nguội đến 50°C, thêm chất tạo mùi, cồn và nước để điều chỉnh đến 500ml.

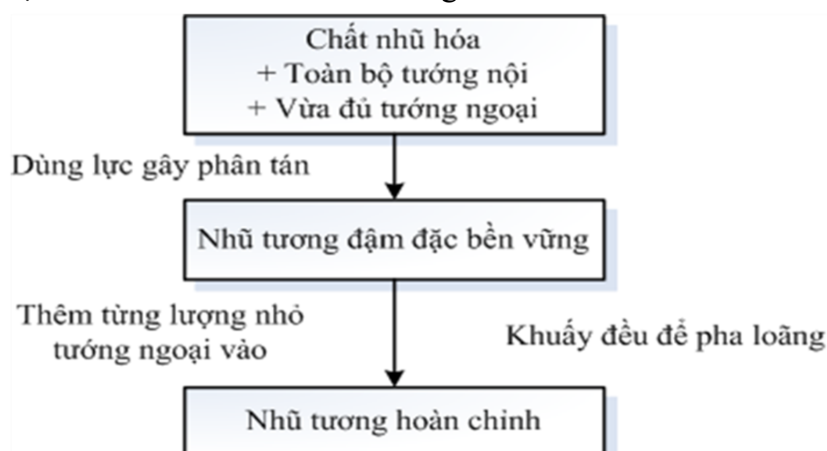
– Thêm dầu từ từ, phân tán thành nhũ tương đồng nhất.
– Điều chỉnh thể tích.
– Chuyển qua máy đồng nhất hóa hay máy xay keo để xử lý cho đến khi đạt yêu cầu.
– Đóng chai vơi, dán nhãn có dòng chữ **"Lắc trước khi dùng".**

Phương pháp này thích hợp để áp dụng ở qui mô công nghiệp.

5.2. Phương pháp keo khô

5.2.1. Nguyên tắc

Chất nhũ hóa ở dạng bột mịn được trộn với toàn bộ tướng nội. Thêm một lượng tướng ngoại vừa đủ và phân tán mạnh để tạo nhũ tương đậm đặc. Thêm từ từ tướng ngoại còn lại vào và hoàn chỉnh nhũ tương.



Sơ đồ 18.2: *Điều chế nhũ tương bằng phương pháp keo khô*

Thí dụ:

Nhũ tương dầu khoáng

5.2.2. Công thức

Dầu khoáng .... 500ml.
Gôm Arabic (bột rất mịn)..................... 125g.
Siro .... 100ml.
Vanillin .... 40mg.
Ethanol .... 60ml.
Nước tinh khiết vừa đủ..................... 1000ml.

5.2.3. Điều chế

– Trộn đều dầu và gôm Arabic trong cối khô, thêm 250ml nước và đánh nhanh (một chiều) cho đến khi thu được đậm đặc.
– Thêm từ từ từng lượng nhỏ (vừa thêm vừa khuấy) một hỗn hợp gồm siro, 50ml nước và cồn vanillin vào.
– Thêm nước để điều chỉnh thể tích.
– Trộn đều hoặc chuyển qua máy đồng nhất hóa.

– Đóng chai vơi. Dán nhãn có ghi dòng chữ “lắc trước khi dùng“.

Phương pháp này thích hợp để điều chế một lượng nhỏ nhũ tương bằng cối chày với chất nhũ hóa là keo thân nước như gôm arabic, gôm adragant.

5.3. Các phương pháp đặc biệt

5.3.1. Trộn lẫn 2 pha sau khi đun nóng

– Trong công thức có sáp hoặc các chất cần đun chảy: thành phần thân dầu, dầu và sáp được đun chảy thành hỗn hợp đồng nhất ở nhiệt độ khoảng 70°C. Thành phần tan trong nướcđược hòa tan và đun nóng ở nhiệt độ cao hơn một ít so với pha dầu (2-3°C). Trộn đều 2 pha và phân tán cho đến khi nguội.
– Đun nóng để giảm độ nhớt 2 pha khi phân tán: áp dụng để điều chế các nhũ tương có thể chất đặc.

5.3.2. Phương pháp dùng dung môi chung.

5.3.3. Phương pháp xà phòng hóa trực tiếp.

5.3.4. Nhũ hóa tinh dầu và các chất dễ bay hơi.

6. ĐÓNG GÓI VÀ BẢO QUẢN

– Nhũ tương thuốc tương đối khó bảo quản vì để lâu dễ bị tách lớp, ôi khét nấm mốc, phát triển.
– Ngoại trừ nhũ tương thuốc tiêm được bảo quản theo chế độ riêng, các nhũ tương thuốc uống, dùng ngoài được bảo quản trong chai lọ sạch, khô, nút kín để nơi mát, nhiệt độ ít thay đổi.
– Bao bì của nhũ tương có thể tích lớn hơn thể tích thuốc và trên nhãn phải ghi dòng chữ **“lắc trước khi dùng”**.

7. KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG

– Cảm quan nhũ tương có thể chất mềm, mịn màng đồng nhất như kem. Nhũ tương lỏng, đục trắng, đồng nhất giống như sữa, không được tách lớp, lắng cặn hoặc nổi kem.
– Định tính, định lượng hoạt chất.
– Xác định kiểu nhũ tương
– Sự đồng nhất về kích thước tiểu phân
– Tính ổn định.

8. MỘT SỐ CÔNG THỨC

8.1. Nhũ dịch dầu thầu dầu

Công thức

Dầu thầu dầu .... 30g.
Gôm Arabic .... 10g.
Tinh dầu bạc hà .... 3giọt.
Siro gôm .... 30g.
Nước cất vđ............ 100ml.

Điều chế

+ Chuẩn bị dụng cụ, cân đong nguyên liệu theo công thức.

+ Hòa tan tinh dầu bạc hà trong dầu thầu dầu.
+ Nghiền mịn gôm Arabic trong cối.
+ Đổ dầu thầu dầu vào cối, đảo nhanh, nhẹ cho đều.
+ Thêm khoảng 20ml nước cất, đánh nhanh, mạnh một chiều cho đến khi tạo nhũ dịch đậm đặc.
+ Cho tiếp siro vào trộn đều. (Siro phải pha loãng với 1 ít nước)
+ Thêm nước cất vừa đủ, trộn đều.
+ Dán nhãn thành phẩm thường, dùng trong, có dòng chữ "lắc trước khi dùng".

8.2. Nhũ dịch tẩy sán (nhũ tương thiên nhiên)

Công thức

Hạt bí ngô (bí đỏ) sống .... 10g.

Nước .... vđ 100ml.

(Có thể thay phân nửa khối lượng hạt bằng đường kính).

Điều chế: chất nhũ hóa có sẵn trong hạt, chỉ cần giã nhỏ, hòa với nước là thu được nhũ dịch.

8.3. LIPIVAN MCT-LCT

Được chỉ định để cung cấp năng lượng và các acid béo thiết yếu cho những bệnh nhân cần nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch.

Mô tả:

100ml (nhũ dịch béo) có chứa:

Soya bean Oil USP ....5.00 mg
Medium Chain Triglycerides BP ....5.00 mg
Egg Lecithin ....1.20 mg
Glycerol USP ....2.50 mg
Sodium Oleat ....0.030 mg
Nước cất BP ....vừa đủ
Sodium Hydroxide BP ....vừa đủ

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời ngắn các câu sau:

62. Nhũ tương là những hệ phân tán cơ học vi dị thể gồm 2 pha

A.

B.

63. Pha nước (tướng nước) là chất lỏng có bản chất:

A.

64. Pha dầu (tướng dầu) là chất lỏng có bản chất:

A.

65. Pha phân tán còn được gọi là:

A. Pha nội (tướng nội)

C.

B.

D.

66. Pha ngoại còn được gọi là:

A.

B.

C. Pha liên tục

67. Thành phần của nhũ tương gồm:

A.

B.

C.

68. Hai kiểu nhũ tương chính là:

A.

B.

69. Hai nhóm nhũ tương theo nguồn gốc:

A.

B.

70. Ba nhóm ngũ tương theo đường sử dụng:

A.

B.

C.

71. Nêu 3 phương pháp điều chế nhũ tương

A.

B.

C. Trộn lẫn 2 pha sau khi đun nóng

72. Yêu cầu cảm quan đối với nhũ tương phải là:

A.

B. Không được tách lớp

73. Kể tên 3 chất nhũ hóa tạo nhũ tương D/N

A.

B.

C.

74. Kể tên 3 chất nhũ hóa tạo nhũ tương N/D

A.

B.

C.

Trả lời đúng sai các câu từ 405 đến 423

75. Nhũ tương là những hệ phân tán vi dị thể của hai chất lỏng không đồng tan với nhau.

76. Nhũ tương là những hệ phân tán vi dị thể, cấu tạo bởi một chất lỏng ở dạng tiểu phân rất nhỏ phân tán trong một chất lỏng khác đồng tan hoặc trộn lẫn được.
77. Kiểu nhũ tương là N/D khi pha phân tán là nước, còn môi trường phân tán là dầu.
78. Khi pha nội là D, pha ngoại là nước trong một hệ phân tán thì nhũ tương tạo thành sẽ là kiểu D/N.
79. Các chất nhũ hóa dễ tan trong nước sẽ tạo kiểu nhũ tương N/D.
80. Kiểu nhũ tương hình thành (N/D hoặc D/N) phụ thuộc chủ yếu vào bản chất và tỉ lệ của các chất nhũ hóa trong hệ.
81. Các chất nhũ hóa dễ hòa tan hoặc dễ thấm dầu sẽ tạo kiểu nhũ tương N/D.
82. Các nhũ tương dùng uống bao giờ cũng điều chế ở dạng N/D.
83. Các nhũ tương tiêm hoặc dùng ngoài có thể ở dạng D/N hoặc N/D.
84. Gôm arabic là chất nhũ hóa thiên nhiên tạo nhũ tương N/D.
85. Cholesterol là chất nhũ hóa thiên nhiên tạo nhũ tương N/D
86. Các Tween là chất nhũ hóa tổng hợp tạo nhũ tương D/N
87. Các Span là chất nhũ hóa tổng hợp tạo nhũ tương kiểu D/N.
88. Lecithin là chất nhũ hóa thiên nhiên mạnh, dễ phân tán trong nước thường dùng làm chất nhũ hóa tạo nhũ tương D/N trong điều chế nhũ tương cho thuốc tiêm.
89. Điều chế nhũ tương theo phương pháp keo khô phải phối hợp chất nhũ hóa dạng bột khô vào tướng ngoại.
90. Điều chế nhũ tương theo phương pháo keo ướt phải hòa tan chất nhũ hóa vào tướng ngoại, rồi thêm từ từ tướng nội vào.
91. Điều chế nhũ tương theo phương pháp keo khô chỉ áp dụng ở qui mô nhỏ với dụng cụ điều chế là cối chày.
92. Nhũ tương là dạng thuốc phân tán vi dị thể nên bền vững, khó bị tách lớp.
93. Bao bì nhũ tương phải có thể tích lớn hơn thể tích thuốc và trên nhãn phải ghi “lắc trước khi dùng”.

Chọn một trả lời đúng nhất cho các câu từ 424 đến 430

94. Gôm arabic và gôm Adragant thuộc nhóm chất nhũ hóa

A. Keo thân nước tổng hợp
B. Chất nhũ hóa tổng hợp
C. Keo thân nước thiên nhiên dùng cho nhũ tương D/N và N/D
D. Keo thân nước thiên nhiên chỉ dùng cho nhũ tương N/D
E. Keo thân nước thiên nhiên chỉ dùng cho nhũ tương D/N

95. Cholesterol thuộc nhóm chất nhũ hóa

A. Tổng hợp

B. Bán tổng hợp
C. Thiên nhiên, cho nhũ tương N/D và D/N
D. Thiên nhiên, cho nhũ tương D/N
E. Thiên nhiên, cho nhũ tương N/D

96. Nhũ dịch là nhũ tương thuốc sau:
A. Nhũ tương lỏng kiểu D/N dùng ngoài da
B. Nhũ tương đặc kiểu D/N dùng ngoài
C. Nhũ tương đặc kiểu N/D dùng để tiêm
D. Nhũ tương lỏng kiểu D/N dùng đường uống
E. Nhũ tương đặc kiểu N/D dùng ngoài

97. Pha dầu gồm các dược chất và tá dược sau, ngoại trừ:
A. Vitamin A B. Vitamin D C. Dầu, mỡ, sáp
D. Glycerin E. Tinh dầu

98. Pha nước gồm các dược chất và tá dược sau, ngoại trừ:
A. Vitamin B1 B. Glycerin C. Tinh dầu
D. Cồn etylic E. Nước khử khoáng

99. Kích thước của tiểu phân phân tán vi dị thể trong nhũ tương là:
A. 0,1 µm đến vài chục µm B. 1,0 µm đến 100 µm
C. 100 µm đến vài trăm µm D. 0,1 mm đến vài chục mm
E. 1,0 mm đến 100 mm

100. Điều chế nhũ tương băng phương pháp trộn lẫn 2 pha sau khi đun nóng, cần đung nóng pha dầu (mỡ sáp) ở nhiệt độ:
A. Khoảng 70°C B. 80°C – 90°C
C. 90°C-100°C D. Ở nhiệt độ nóng chảy của tướng D
E. Cả A và D đúng

BÀI 13. HỖN DỊCH (SUSPENSIONES)

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa, thành phần của một hỗn dịch.
2. Nêu các ưu nhược điểm và yêu cầu chất lượng của hỗn dịch.
3. Nêu được sơ đồ các giai đoạn điều chế hỗn dịch thuốc ở qui mô bào chế nhỏ và qui mô sản xuất lớn.

NỘI DUNG

1. Định nghĩa:

- Hỗn dịch là một hệ phân tán dị thể gồm 2 pha, pha liên tục hay pha ngoại thường ở thể lỏng hoặc bán rắn (mềm), pha phân tán hay pha nội là chất rắn không tan trong pha ngoại nhưng được phân tán đồng nhất trong pha ngoại.
- Theo DĐVN, hỗn dịch thuốc gồm các dạng thuốc lỏng để uống, tiêm, dùng ngoài chứa các hoạt chất rắn không tan, ở dạng hạt nhỏ (đường kính $\geq 0,1\mu m$) phân tán đều trong chất dẫn.
- Hỗn dịch còn được gọi là dịch treo, huyền dịch, huyền phù, huyền trọc.

2. Thành phần

2.1. Dược chất

Bao gồm các chất tan và không tan trong chất dẫn nhưng bao giờ cũng có ít nhất 1 chất rắn không tan trong chất dẫn.

2.2. Chất dẫn

Là môi trường phân tán như nước cất, nước thơm, là dung dịch hoạt chất, dầu thực vật, nhũ tương, alcol, glycerol.

2.3. Chất phụ

Gồm

- Chất gây thấm hay gây treo là chất làm cho hỗn dịch dễ hình thành và ổn định, như:
  + Gôm Arabic, tween 80, lecithin… dùng cho hỗn dịch môi trường phân tán là nước (hỗn dịch nước).
  + Xà phòng nhôm, span, cholesterol… dùng gây thấn cho hỗn dịch dầu.
  + Bắt buộc phải dùng chất gây thấm khi chất rắn không có khả năng thấm với môi trường phân tán
- Chất làm ngọt, làm thơm, chất bảo quản.

3. Phân loại

3.1. Theo kích thước của các tiểu phần rắn

- Hỗn dịch thô, các tiểu phần rắn có kích thước lớn hơn $1\mu m$, tối đa có kích thước 50-75 μm.
- Hỗn dịch keo, các tiểu phần rắn có kích thước nhỏ hơn $1\mu m$.

3.2. Theo bản chất môi trường phân tán

+ Hỗn dịch dầu: môi trường phân tán là dầu hoặc thân dầu.

+ Hỗn dịch nước: môi trường phân tán là nước hoặc chất lỏng thân nước. Trên thực tế hay gặp loại hỗn dịch nước.

3.3. Theo đường sử dụng

Hỗn dịch uống, hỗn dịch dùng ngoài, hỗn dịch tiêm….

4. Ưu nhược điểm

4.1. Ưu điểm

- Hạn chế được nhược điểm của một số dược chất có mùi vị khó uống hay có tác dụng gây kích ứng với niêm mạc bộ máy tiêu hóa.
- Giải quyết tính kém bền của kháng sinh như pha hỗn dịch ngay trước khi dùng.
- Hỗn dịch tiêm cho tác dụng kéo dài hoặc tạo ra các "kho dự trữ" thuốc như vaccine tả, insulin phức hợp, procain penicillin G.

4.2. Nhược điểm

Dễ tách lớp (không bền), khó điều chế.

5. Tính chất

- Về hình thức, hỗn dịch có thể là chất lỏng đục hay thể lỏng có một chất rắn lắng ở đáy chai, khi lắc nhẹ chất rắn này phải phân tán đều trở lại trong chất dẫn, có thể là dạng viên, bột, cốm chuyển thành dạng hỗn dịch bằng cách lắc với một lượng chất dẫn thích hợp trước khi sử dụng.

  DĐVN qui định "*khi để yên, hoạt chất rắn phân tán có thể tách thành lớp riêng nhưng phải trở lại trạng thái phân tán đều trong chất dẫn khi lắc nhẹ chai thuốc trong 1-2 phút và giữ nguyên được trạng thái phân tán đều này trong vài phút*"
- Do hoạt chất rắn khó phân tán đều trong chất dẫn nên một số dược điển qui định "không nên điều chế hoạt chất độc A, B dưới dạng hỗn dịch đa liều" để đề phòng tai biến ngộ độc.

6. Phương pháp điều chế:

6.1. Phương pháp phân tán cơ học

- Phạm vi ứng dụng

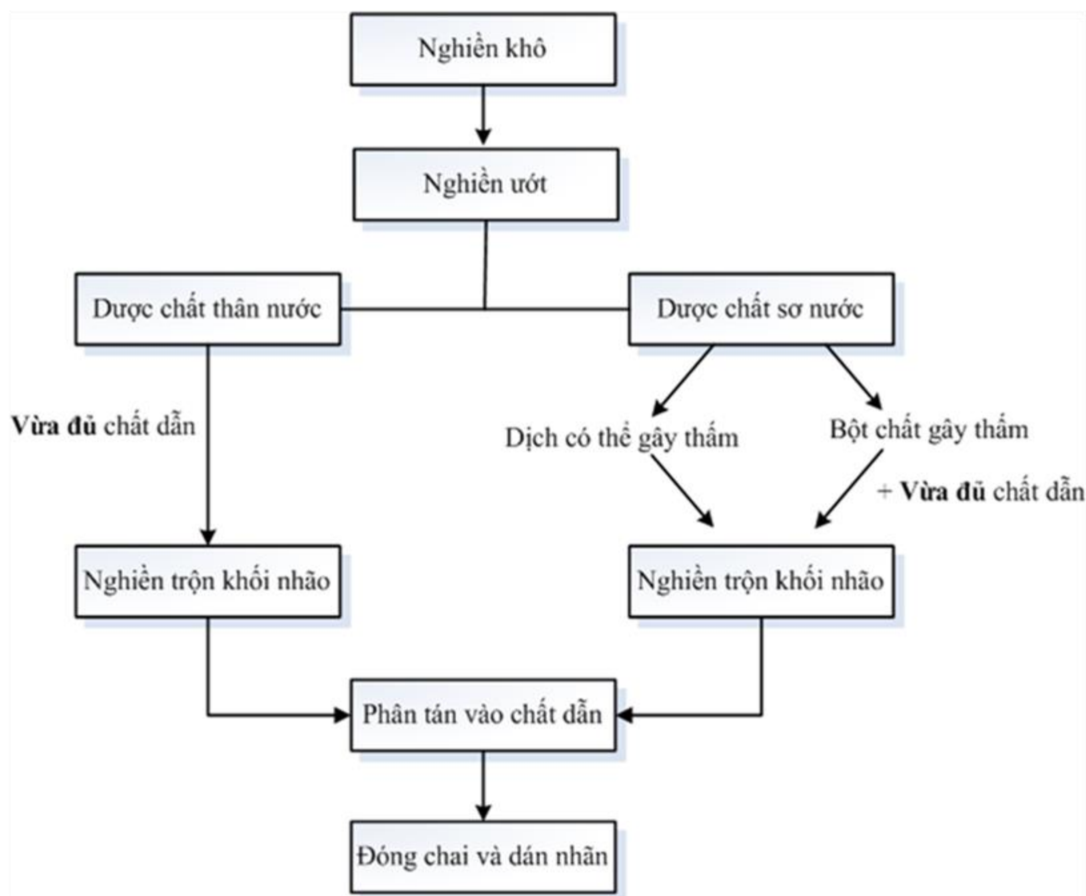
Áp dụng khi hoạt chất rắn không hòa tan hoặc rất ít tan trong chất dẫn đồng thời cũng không hòa tan hay rất ít tan trong các dung môi trơ thông thường khác (alcol, dầu thực vật). Dược chất rắn được phân tán vào chất dẫn nhờ lực cơ học gây phân tán như nghiền, xay, khuấy trộn.

- Tiến hành

+ Nghiền khô: dược chất rắn được nghiền đến độ mịn thích hợp.
+ Nghiền ướt: dược chất rắn được nghiền với một lượng nhỏ chất dẫn đủ để thấm ướt toàn bộ bề mặt của dược chất rắn (tạo thành khối nhão). Nếu chất rắn có bề mặt sơ nước và chất dẫn là nước thì chất gây thấm được thêm vào giai đoạn này.
+ Phân tán vào chất dẫn và điều chỉnh đến thể tích qui định.

Chú ý

- Ở qui mô sản xuất lớn sau khi phối hợp tất cả các thành phần cần dùng máy đồng nhất hóa hoặc máy siêu âm để làm giảm kích thước các tiểu phân.
- Giai đoạn nghiền ướt là giai đoạn quyết định độ mịn và chất lượng của hỗn dịch.
- Không lọc các hỗn dịch.



Sơ đồ 19.1: *Điều chế hỗn dịch bằng phương pháp cơ học.*

Thí dụ:

Trường hợp hoạt chất rắn thân nước

Rp: Bismuth nitrat kiềm .... 2g.
Siro đơn .... 20g.
Nước tiểu hồi ....vừa đủ...... 100ml.

M.f. potio

Trường hợp hoạt chất rắn sơ nước

Hỗn dịch trị ho

Công thức

Terpin hydrat .... 4g.
Gôm Arabic .... 2g.
Natri benzoate.............. 4g.

Siro codein................ 30g.
Nước cất vừa đủ..... 150ml.

6.2. Phương pháp ngưng kết

- Phạm vi ứng dụng: để điều chế hỗn dịch mà hoạt chất rắn ở dạng tiểu phân phân tán trong chất dẫn được hình thành từ quá trình kết tủa do thay đổi dung môi hoặc do phản ứng trao đổi ion tạo ra chất mới không hòa tan hay ít tan trong chất dẫn.
- Cách tiến hành

\+ Tủa được tạo ra do thay đổi dung môi

- Trộn trước dung dịch hoạt chất sẽ kết tủa với các chất thân nước có độ nhớt cao như siro, glycerol, dung dịch keo thân nước.
- Phối hợp từ từ từng ít một hỗn hợp này vào toàn bộ chất dẫn, vừa phối hợp vừa phân tán.

Thí dụ:

Rp: Cồn kép opizoic......... 20g.
Siro đơn .... 20g.
Nước cất vừa đủ..... 100ml.

M.f. potio.

\+ Tủa hoạt chất tạo ra do phản ứng hóa học

- Dùng toàn bộ chất dẫn hòa tan dược chất thành các dung dịch thật loãng.
- Phối hợp dần dần hai dung dịch lại với nhau, vừa phối hợp vừa phân tán.
- Tiến hành trong điều kiện xác định về nhiệt độ, nồng độ và tốc độ khuấy.

Thí dụ:

Rp: Kẽm sulfat dược dụng ....40g.
Kali sulfur........................ ....40g.
Nước cất................ vừa đủ.....1000ml

M.f. lotio.

Ngoài ra còn có kết hợp phương pháp phân tán và ngưng kết.

6.3. Thuốc bột hay cốm để pha hỗn dịch

- Áp dụng khi dược chất không bền vững trong môi trường nước.
- Dược chất được điều chế dưới dạng khô như bột hoặc cốm trong thành phần có sẵn chất gây phân tán và chất ổn định, trước khi dùng lắc chai với một lượng chất dẫn thích hợp để thu được hỗn dịch.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời ngắn các câu sau

101. Nêu tên 3 thành phần của một hỗn dịch

A.

B.

C.

102. Theo kich thước của tiểu phân rắn phân tán, có 2 loại hỗn dịch

A.

B.

103. Hai loại hỗn dịch dựa theo bản chất của môi trường phân tán

A.

B.

104. Phân loại hỗn dịch theo đường sử dụng

A.

B.

C.

105. Kể tên 3 giai đoạn của quá trình điều chế hỗn dịch bằng phân tán cơ học

A.

B.

C.

106. Chất rắn phân tán trong hỗn dịch được chia thành 2 loại

A. Chất rắn thân nước

B.

107. Hai phương pháp điều chế hỗn dịch

A.

B.

Trả lời đúng sai các câu từ 438 đến 452

108. Hỗn dịch là hệ phân tán vi dị thể của tướng rắn phân tán trong môi trường lỏng hay mềm.
109. Môi trường phân tán có thể là thân nước hay thân dầu.
110. Chất rắn phân tán có thể thân nước hay sơ nước.
111. Điều chế hỗn dịch nước với chất rắn sơ nước dễ hơn chất rắn thân nước.
112. Điều chế hỗn dịch bắt buộc phải dùng chất gây thấm.
113. Hỗn dịch thuốc phải đạt yêu cầu đục đều, không phân lớp hoặc lắng cặn ở đáy chai.
114. Hỗn dịch uống chỉ có thể là hỗn dịch nước.
115. Hỗn dịch tiêm chỉ có thể là hỗn dịch nước.
116. Hỗn dịch dùng ngoài có thể là hỗn dịch nước và hỗn dịch dầu.
117. Hỗn dịch điều chế theo phương pháp phân tán cơ học, bền vững hơn (phân chia nhỏ hơn) phương pháp ngưng kết.
118. Hỗn dịch đa liều không được điều chế với hoạt chất độc A, B ít tan.
119. Giai đoạn nghiền ướt trong quá trình điều chế hỗn dịch bằng phương pháp phân tán cơ học là quan trọng nhất.
120. Có thể lọc hỗn dịch qua rây để loại các tiểu phân kích thước quá lớn.
121. Môi trường phân tán của hỗn dịch có thể là một nhũ tương.
122. Potio hỗn dịch là hỗn dịch uống mà thành phần có chất làm ngọt.

Chọn một câu trả lời đúng nhất cho các câu từ 453 đến 457

123. Hỗn dịch thô, các tiểu phân rắn có kích thước:

A. Lớn hơn 100µm – tối đa 200µm B. Từ 50µm – 100µm

C. Từ > 1µm – 70µm D. Từ 0,5µm – 1µm

E. Từ 0,1µm – 0,5µm

124. Hỗn dịch keo, các tiểu phân rắn có kích thước:

A. Từ 1µm – 50µm B. Từ 50µm – 100µm

C. <1µm D. Từ 0,5µm – 5µm E. >1µm

125. Dược chất rắn nào sau đây thân nước:

A. Terpin hydrat B. Lưu huỳnh

C. Bismuth nitrat kiềm D. Long não E. Menthol

126. Chất gây thấm nào sau đây đúng cho hỗn dịch nước:

A. Gôm Arabic B. Span

C. Cholesterol D. Tween 80 E. A và D đúng

127. Chất gây thấm nào sau đây dùng cho hỗn dịch dầu:

A. Gôm Arabic B. Span

C. Tween 80 D. Lecithin E. B và D đúng

BÀI 14. THUỐC MỠ (UNGUENTUM)

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa, phân loại thuốc mỡ.
2. Nêu được yêu cầu chất lượng chung của thuốc mỡ.
3. Kể được các yếu tố ảnh hưởng đến sự thấm, hấp thu thuốc mỡ qua da.
4. Trình bày được thành phần và kỹ thuật điều chế thuốc mỡ.

NỘI DUNG

1. Định nghĩa

Theo DĐVN IV: *"Thuốc mỡ là dạng thuốc có thể chất mềm, dùng để bôi trên da hay niêm mạc nhằm bảo vệ da hoặc đưa thuốc thấm qua da. Thành phần của thuốc mỡ gồm một hay nhiều hoạt chất được hòa tan hay phân tán đồng đều trong một tá dược hay hỗn hợp tá dược thích hợp"*.

2. Phân loại

2.1. Theo thể chất và thành phần cấu tạo

- Thuốc mỡ mềm (Unguentum, pomato) nay là dạng thường gặp nhất. Thể chất mềm gần giống mỡ lợn hoặc vaselin. Tá dược thường dùng trong dạng này là các chất béo (dầu, mỡ, sáp) hoặc các hydrocarbon, các silicon…hoặc các tá dược nhũ tương khan.
  + Thuốc mỡ tra mắt Tetracyclin 1%.
  + Thuốc mỡ Methyl salicylat.
- Thuốc mỡ đặc hay bột nhão bôi da (Pasta dermica) là dạng thuốc mỡ có hàm lượng cao các hoạt chất rắn (≥ 40%) được phân tán dưới dạng hạt mịn. Tá dược được dùng trong dạng này có thể là tá dược thân dầu hoặc thân nước. Nếu tá dược thân nước (hỗn hợp nước và glycerin) khi đó bột nhão được gọi là Hồ nước hay Bột nhão nước (bột nhão Darier)
- Sáp (cera, unguentum cream) là dạng thuốc mỡ có thể chất dẻo. Dạng này ít gặp trong ngành Dược.
- Kem bôi da (creama dermica) là dạng thuốc mỡ có thể chất rất mềm và rất mịn do trong thành phần có hàm lượng lớn các chất lỏng (tá dược thể lỏng hoặc hoạt chất tan trong dầu hoặc nước) thường có cấu trúc nhũ tương kiểu D/ N hoặc N/D.

Thí dụ: Kem bôi da Newgifar (ketoconazol 2%), kem bôi da clotrimazol 1%, kem bôi da Madecasol, Kem bôi da Newneo (neomycin, dexamethason)







– Gel là thuốc mỡ cấu tạo bởi các chất lỏng được gel hóa nhờ tác nhân tạo gel thích hợp.

+ Gel thân dầu: tá dược thường được cấu tạo bởi parafin lỏng được cho thêm polyethylene, dầu béo và được gel hóa bởi oxyd silic keo hay xà phòng nhôm, kẽm.

+ Gel thân nước: thường là nước, glycerin, propylen glycol được gel hóa bằng các tác nhân tạo gel như gôm adragant, tinh bột, carbopol…

Thí dụ: Newhot gel, Salonpas gel, Profenid gel.



Công thức: Methyl salicylat, Menthol, Camphor,carbopol, propylen glycol, cồn.
Công dụng: Đau cơ, mỏi cơ, bong gân, đau lưng, đau dây thần kinh, thấp khớp.

2.2. Theo cấu trúc hệ phân tán

– Thuốc mỡ thuộc hệ phân tán đồng thể (thuốc mỡ dung dịch) hoạt chất được hòa tan trong tá dược, như thuốc mỡ Methyl salicylat.
– Thuốc mỡ thuộc hệ phân tán dị thể, hoạt chất và tá dược không hòa tan với nhau.
+ Thuốc mỡ kiểu hỗn dịch: thuốc mỡ Tetracyclin.
+ Thuốc mỡ kiểu nhũ tương: thuốc mỡ Dalibour.
+ Thuốc mỡ thuộc nhiều hệ phân tán: thuốc mỡ kiểu dung dịch- hỗn dịch, dung dịch- nhũ tương…

2.3. Theo mục đích sử dụng hoặc điều trị

– Thuốc mỡ bảo vệ da và niêm mạc: kem Sunplay.
– Thuốc mỡ gây tác dụng điều trị tại chỗ
+ Thuốc mỡ sử dụng trên da.
+ Thuốc mỡ sử dụng trên niêm mạc (mắt, mũi, tai, âm đạo, hậu môn).
+ Thuốc mỡ gây tác dụng điều trị toàn thân.

3. Yêu cầu chất lượng

– Phải là hỗn hợp hoàn toàn đồng nhất giữa hoạt chất và tá dược, trong đó hoạt chất phải có độ phân tán càng cao càng tốt.
– Thể chất mềm, mịn màng, không tan chảy ở nhiệt độ thường và dễ bám thành lớp mỏng khi bôi trên da hoặc niêm mạc.
– Không gây kích ứng, dị ứng đối với da và niêm mạc.
– Bền vững (về lý, hóa và vi sinh) trong quá trình bảo quản.
– Gây được hiệu quả điều trị cao.
– Không gây bẩn áo quần và dễ rửa sạch bằng xà phòng và nước.

4. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự thấm thuốc và hấp thu thuốc qua da

4.1. Các yếu tố sinh lý

- Lứa tuổi, giới tính, loại da, tình trạng da
– Da phụ nữ, thanh niên thấm thuốc dễ dàng và nhanh hơn da người già.

– Da trẻ em rất non và mỏng, tỷ lệ diện tích da với khối lượng cơ thể lớn nên tổng lượng chất hấp thu sẽ rất lớn.
– Loại da khô (lượng nước trong lớp sừng < 10%), tỷ lệ nước và mỡ thấp sẽ hấp thu tốt các thuốc mỡ có tá dược thân dầu hoặc ở dạng nhũ tương N/ D. Da trơn nhờn thường khó thấm hoạt chất hơn.
– Tình trạng da.
  + Da nguyên vẹn, các tổ chức của da đặc biệt là lớp sừng là rào cản hữu hiệu đối với nhiều tác nhân lý hóa học.
  + Khi da bị tổn thương (bỏng, bị loét, xây xát…) lớp sừng bị phá hủy, mất khả năng bảo vệ khi đó sự thấm và hấp thu thuốc qua da trở nên dễ dàng hơn.

4.2. Cc yế u tố về dược họ c

– Yếu tố thuộc về hoạt chất: các tính chất lý học, hóa học của hoạt chất có ý nghĩa quan trọng đối với các giai đoạn phóng thích hoạt chất ra khỏi tá dược từ đó ảnh hưởng tới sự thấm và hấp thu thuốc qua da.
– Yếu tố thuộc về tá dược: tá dược ảnh hưởng tới thể chất, tính tan chảy, khả năng bắt dính trên da và niêm mạc, khả năng giải phóng hoạt chất , khả năng dẫn thuốc thấm và hấp thu vào các tổ chức của da, mạch máu… vì vậy ảnh hưởng trực tiếp đến tính sinh khả dụng của chế phẩm.
– Kỹ thuật bào chế làm ảnh hưởng đến trạng thái lý hóa, độ phân tán hoạt chất, thể chất của thuốc mỡ… vì vậy có ảnh hưởng đến mức độ và tốc độ giải phóng hoạt chất tức ảnh hưởng đến tính sinh khả dụng của thuốc mỡ.

5. Thành phần của thuốc mỡ

5.1. Dược chất

- Gồm một số nhóm chính sau
– Nhóm corticoid dùng ngoài:
  Betamethason, Dexamethason, Hydrocortison.
– Nhóm kháng sinh
  Gentamycin, Neomycin, Tetracyclin, Bacitracin, Erythromycin.
– Nhóm kháng nấm
  Griseofulvin, Ketoconazol, Clotrimazol.
– Nhóm kháng viêm không Steroid (NSAID)
  Diclofenac, Ketoprofen, Ibuprofen.
– Nhóm các hoạt chất khác
  Kháng Histamin, huyết áp, tim mạch, kích thích tái sinh mô, cao thuốc (cao mềm, cao đặc, cao khô).

5.2. Tá dược

5.2.1. Yêu cầu đối với tá dược thuốc mỡ

– Có khả năng tạo với các dược chất thành hỗn hợp đồng nhất đáp ứng các yêu cầu đối với thuốc mỡ về các mặt: thể chất, tính tan chảy, khả năng bắt dính, độ thấm.

- Phóng thích hoạt chất theo đúng yêu cầu.
- Không có tác dụng dược lý riêng và không cản trở hoạt chất phát huy tác dụng.
- Không cản trở hoạt động sinh lý bình thường của da (sự tỏa nhiệt, sự tiết mồ hôi).
- Có pH trung tính hay hơi acid gần giống với pH của da (pH= 5,5).
- Bền vững về mặt vật lý, hóa học, sinh học.
- Ít gây bẩn da, quần áo và dễ rửa sạch bằng nước.
- Có thể tiệt khuẩn được.
- Ngày nay đã có trên 600 tá dược được sử dụng cho dạng thuốc dùng ngoài da, nhưng khó có thể tìm được một tá dược đáp ứng đủ yêu cầu. Tùy theo từng trường hợp cụ thể mà chọn tá dược cho thích hợp.

5.2.2. Phân loại tá dược

a. Tá dược thân dầu và không tan trong nước

- Dầu mỡ sáp (DMS)

+ Dầu lạc thường được sử dụng phối hợp để điều chỉnh thể chất, tăng độ thấm, giúp dễ nghiền mịn một số hoạt chất rắn, làm tướng dầu trong các nhũ tương.

+ Dầu cá là loại dầu béo duy nhất được dùng làm tá dược trong các dạng thuốc dùng ngoài da. Do có chứa một lượng khá cao vitamin A, D nên thường được dùng để điều chế các thuốc bôi trên vết phỏng, vết loét nhằm thúc đẩy quá trình lên da.

+ Dầu vừng có tác dụng làm dịu da và niêm mạc mạnh hơn các dầu thực vật khác.

+ Dầu thầu dầu tan được trong cồn 95° do chứa tỷ lệ lớn các glycerid của acid ricinoleic, thường được dùng trong các thuốc dùng ngoài chứa một số hoạt chất sát trùng (phenol, acid salicylic…) và các mỹ phẩm (thuốc đánh móng tay, thuốc chải tóc).

+ Sáp ong lấy từ tổ ong phối hợp làm tăng độ cứng, độ chảy… Sáp ong còn dùng làm chất nhũ hóa phối hợp để tăng khả năng nhũ hóa trong các tá dược nhũ tương.

+ Lanolin điều chế từ nước giặt lông cừu nên còn gọi là sáp lông cừu có thành phần gần giống chất bã nhờn ở da người nên có tác dụng dịu với da và có khả năng thấm qua da tốt . Lanolin thường được dùng dưới hai dạng

Lanolin khan có thể chất rất dẻo quánh khó bám thành lớp mỏng trên da nên thường dùng phối hợp với các tá dược khác để làm tá dược cho các thuốc mỡ kháng sinh, thuốc mỡ tra mắt.

Lanolin ngậm nước có thể chất mềm giống vaselin, khả năng nhũ hóa vẫn còn mạnh có thể dùng một mình làm tá dược nhũ tương kiểu N/D. Nhược điểm là dễ bị ôi khét nếu bảo quản lâu nên chỉ điều chế lượng ít để dùng ngay.

- DMS hydrogen hóa

+ Bền vững, không bị ôi khét và biến chất.

+ Khả năng nhũ hóa mạnh hơn các chất béo thiên nhiên. Tùy mức độ hydrogen hóa mà tạo được nhiều loại khác nhau về thể chất.

– Các hydrocarbon điều chế từ các sản phẩm phụ của quá trình chưng cất dầu mỏ.

+ Vaselin là hỗn hợp các hydrocarbon no rắn và lỏng. Thể chất mềm, dẻo và trong hơn mỡ lợn. Vaselin vàng trung tính đem tẩy màu bằng acid hoặc kiềm sẽ có vaselin trắng được sử dụng để điều chế các thuốc mỡ không màu. Có khả năng hòa tan nhiều loại hoạt chất không phân cực (tinh dầu, long não…).

+ Dầu vaselin (parafin lỏng) là hỗn hợp hydrocarbon no thể lỏng, là chất lỏng trong, sánh, không màu, không mùi, vị. Thường dùng để điều chỉnh thể chất hoặc giúp nghiền mịn các hoạt chất rắn trước khi phối hợp chúng với các tá dược khác trong thành phần thuốc.

+ Parafin là hydrocarbon no thể rắn, màu trắng, sờ nhờn tay, không mùi vị, được dùng để điều chỉnh thể chất, tăng độ đặc của một số tá dược mềm, lỏng.

b. Tá dược thân nước

– Ưu điểm

+ Có thể hòa tan hoặc trộn đều với nước và các chất lỏng phân cực khác.

+ Dễ bám thành lớp mỏng trên da và niêm mạc.

+ Phóng thích hoạt chất nhanh và hoàn toàn.

+ Không cản trở sự trao đổi bình thường ở chỗ bôi thuốc với môi trường, không gây kích ứng, dị ứng, có tác dụng dịu da và tạo cảm giác mát, dễ chịu.

+ Không có khả năng thấm qua da mhưng thích hợp với da hoặc niêm mạc đã bị tổn thương hay da bị mẫn cảm với tá dược béo.

– Nhược điểm

+ Kém bền vững, thường bị vi khuẩn, nấm mốc phát triển.

+ Dễ bị khô cứng vì vậy cần thêm chất háo ẩm với tỷ lệ 30- 40% như glycerin, sorbitol…

+ Các loại tá dược thân nước

+ Gel alginate, gel bentonit, gel dẫn chất của cellulose (MC: methyl cellulose, CMC: carboxy methyl cellulose, HPMC: hydroxyl propylmethyl cellulose), gel carbomer (carbopol) carboxy vinyl polymer.

+ Polyoxyethylen glycol (PEG).

c. Tá dược nhũ tương

- Gồm 2 loại:

– Tá dược nhũ tương hoàn chỉnh: thành phần có đầy đủ tướng dầu, tướng nước và chất nhũ hóa.

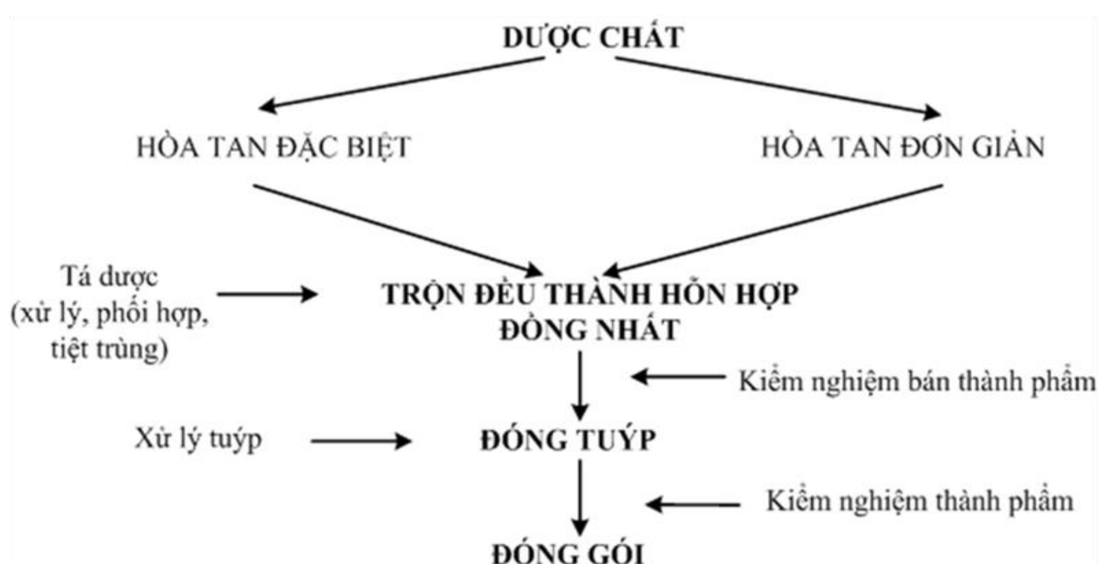
– Tá dược nhũ tương khan: thành phần chỉ có tướng dầu và chất nhũ hóa. Khi phối hợp với nước hoặc dung dịch nước của hoạt chất sẽ trở thành nhũ tương.

Loại này thường có thể chất cứng hơn thuốc mỡ, để khi phối hợp với hoạt chất lỏng hoặc dung dịch hoạt chất sẽ thu được kem bôi da đáp ứng yêu cầu. Điển hình của loại này là Lanolin khan, sáp ong…

6. Kỹ thuật điều chế

6.1. Phương pháp hòa tan

- Áp dụng khi hoạt chất dễ hòa tan trong tá dược.
- Tiến hành
+ Chuẩn bị tá dược.
+ Phối hợp hoạt chất vào tá dược: hòa tan hoạt chất vào tá dược. Tùy trường hợp, có thể hòa tan ở nhiệt độ thường hoặc nhiệt độ cao.



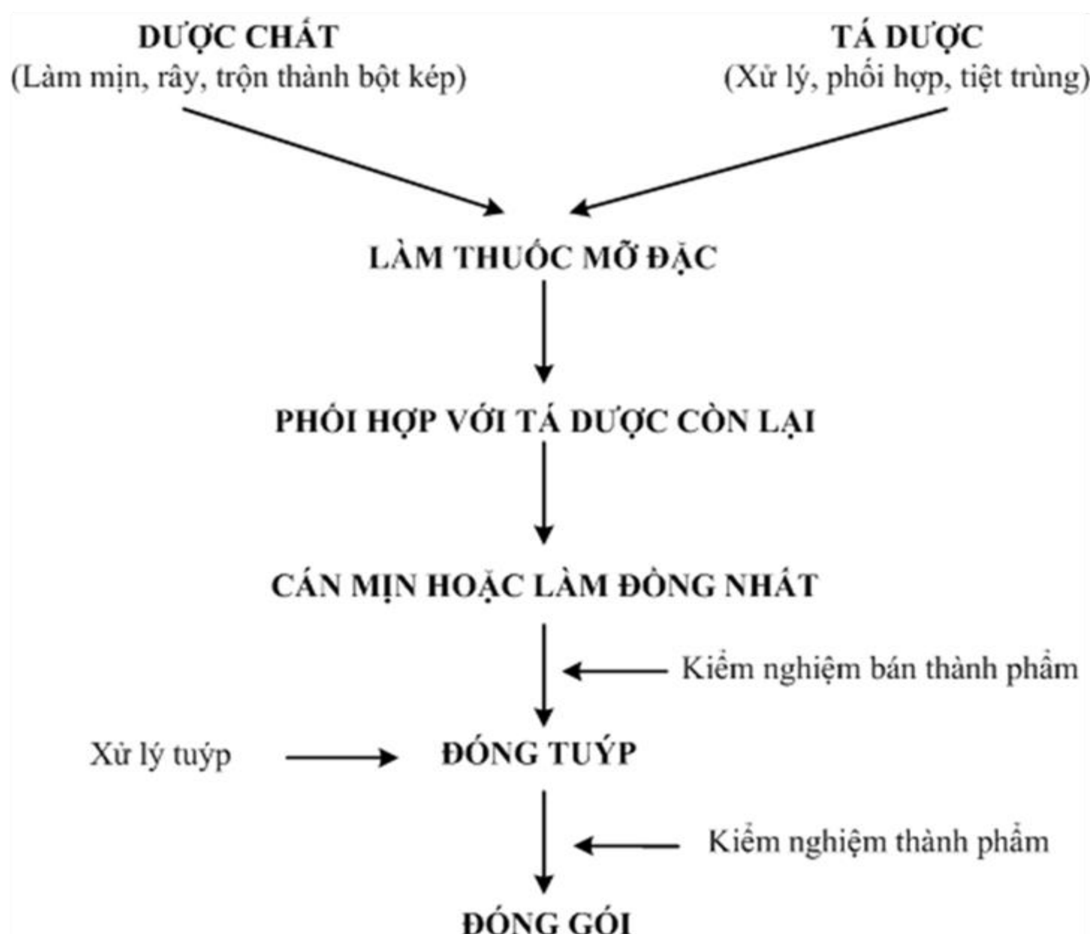
Sơ đồ 20.1: *Qui trình điều chế thuốc mỡ theo phương pháp hòa tan.*

- Chú ý
+ Không hòa tan các hoạt chất vượt quá khả năng hòa tan của tá dược, để tránh bị kết tủa làm mất tính đồng nhất của thành phẩm.
+ Cần làm mịn hoạt chất rắn trước để việc hòa tan được nhanh chóng.
+ Đối với hoạt chất bay hơi, phải tiến hành trong thiết bị kín và không đưa nhiệt độ lên quá 50^0C.

6.2. Phư ơng phấp trộ n □ề u □ơn giả n

- Áp dụng khi hoạt chất rắn không hòa tan hoặc rất ít hòa tan trong tá dược hoặc trong một dung môi trơ thông thường.
- Cách tiến hành
+ Chuẩn bị tá dược.
+ Phối hợp hoạt chất vào tá dược bằng phương pháp trộn đều đơn giản.

Ngoài 2 phương pháp trên còn có các phương pháp nhũ hóa để điều chế thuốc mỡ nhũ tương (kem thuốc), là dạng thuốc mỡ có nhiều ưu điểm về mặt sinh khả dụng, được sử dụng nhiều để điều trị và trong lĩnh vực mỹ phẩm.



Sơ đồ 20.2: *Qui trình điều chế thuốc mỡ theo phương pháp trộn đều đơn giản.*

6.3. Đĩng gĩi

– Để đảm bảo thuốc mỡ giữ được chất lượng tốt và lâu dài cần phải đóng gói đúng yêu cầu kỹ thuật như kín, sạch, vô trùng, tránh ánh sáng, để nơi mát.
– Thuốc mỡ thường đóng trong các bao bì sau:
+ Lọ rộng miệng: thuốc mỡ DEP.
+ Hộp nhựa hay kim loại: dầu cù là Con Ó.
+ Tuýp bằng thiếc, nhôm tráng silicon, nhựa dẻo: Profenid gel, thuốc mỡ vaselin.

\+  +

7. Kiểm soát chất lượng thuốc mỡ

- Theo DĐVN IV thuốc mỡ phải mịn, đồng nhất, không được có mùi lạ, không biến màu, không cứng lại hoặc tách lớp ở điều kiện thường, không được chảy lỏng ở nhiệt độ 37^0C và phải bắt dính được trên da và niêm mạc khi bôi.
- DĐVN IV qui định kiểm tra

\+ Sự đồng nhất của thuốc mỡ.

\+ Độ đồng đều khối lượng.

\+ Độ phân tán của các tiểu phân hoạt chất.

\+ Giới hạn kích thước của các tiểu phân.

\+ Định tính và định lượng theo qui định trong chuyên luận riêng.

8. Một số công thức thuốc mỡ

8.1. Cao sao vàng

- ***Công thức***

Menthol 12,5g
Long não 12,5g
Tinh dầu bạc hà 17ml
Tinh dầu long não 10,ml
Tinh dầu khuynh diệp .... 5ml.
Tinh dầu hương nhu .... 2,5ml.
Tinh dầu quế ....vừa đủ.
Tá dược ....vừa đủ.

Tá dược gồm vaselin, lanolin, sáp ong, cerezin, ozokerit theo tỷ lệ thích hợp. Ngoài ra có thể thêm các chất ổn định màu, ổn định hương.

- ***Tiến hành:*** điều chế thuốc mỡ (cao su sao vàng) theo phương pháp hòa tan

\+ Đun chảy hỗn hợp tá dược, lọc qua vật liệu thích hợp.

\+ Trộn menthol với long não thành hỗn hợp chảy lỏng, thêm các loại tinh dầu vào hòa tan.

\+ Phối hợp với tá dược, đun cách thủy trong dụng cụ kín ở nhiệt độ 70- 80°C, khuấy trộn đều.

\+ Để nguội xuống 40-50°C, rót vào hộp, để nguội hẳn, đậy nắp.

8.2. Thuốc mỡ tra mắt Tetracyclin 1%

- ***Công thức***

Tetracyclin .... 100mg.
Lanolin khan .... 2g.
Vaselin .... vđ 7,9g.

- ***Tiến hành:*** điều chế theo phương pháp trộn đều đơn giản
  + Hỗn hợp tá dược được đun chảy, lọc, tiệt khuẩn và để nguội.
  + Nghiền mịn tetracyclin trong cối đã được tiệt khuẩn.
  + Thêm đồng lượng hỗn hợp tá dược vào cối tetracyclin trộn kỹ để thu được khối nhão mịn.
  + Thêm dần hỗn hợp tá dược còn lại và trộn đều thành thuốc mỡ đồng nhất.
  + Đóng tuýp 2 hay 5g.
  + Dán nhãn.

Chú ý: đây là thuốc mỡ kháng sinh, dùng để tra mắt, vì vậy, dược chất và tá dược phải đảm bảo được dùng cho mắt. Quá trình điều chế phải đảm bảo đúng điều kiện vô khuẩn như các thuốc dùng cho mắt khác (thuốc nhỏ mắt)

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời ngắn các câu sau:

128. Nêu tên 5 loại thuốc mỡ theo thể chất và thành phần cấu tạo

A.
B.
C. Sáp bôi da
D. Gel thuốc bôi da
E.

129. Hai loại thuốc mỡ theo hệ phân tán:

A.
B.

130. Thuốc mỡ theo hệ phân tán dị thể bao gồm:

A.
B. Thuốc mỡ kiểu nhũ tương
C.

131. Ba loại thuốc mỡ theo mục đích điều trị

A.
B.
C. Thuốc mỡ gây tác dụng toàn thân

132. Ba loại tá dược dùng cho thuốc mỡ:

A.
B.
C. Tá dược nhũ tương

133. Ba loại tá dược thân dầu không tan trong nước

A.

B.
C.

134. Tên 3 tá dược thuốc mỡ thuộc nhóm hydrocarbon

A.
B.
C.

135. Hai nhược điểm dễ thấy của tá dược thân nước

A.
B.

136. Hai loại tá dược nhũ tương

A.
B.

137. Hai phương pháp điều chế thuốc mỡ đã nêu trong tài liệu học tập

A.
B.

138. Ba loại bao bì dùng cho thuốc mỡ

A. B. C. Tuýp bằng thiếc, nhôm, nhựa dẻo

139. Kể hai yếu tố ảnh hưởng đến sự thấm thuốc và hấp thụ thuốc qua da

A. B.

140. Ba yếu tố dược học ảnh hưởng đến sự thấm thuốc qua da

A. Yếu tố thuộc về dược chất
B. C.

Trả lời đúng sai các câu từ 549 đến 569

141. Thuốc mỡ là dạng thuốc có thể chất mềm, trơn nhẵn, không tan trong nước, khó rửa sạch.
142. Sáp là dạng thuốc mỡ có thể chất đặc dẻo.
143. Kem bôi da là thuốc mỡ có cấu trúc nhũ tương.
144. Cao sao vàng là thuốc mỡ thuộc hệ phân tán dị thể.
145. Thuốc mỡ tra mắt tetracylin thuộc hệ phân tán dị thể.
146. Tá dược thuốc mỡ dạng gel có thể có cấu trúc dị thể.
147. Thuốc mỡ dạng gel có thể có cấu trúc đồng thể hoặc dị thể.
148. Thuốc mỡ Dalibour là thuốc mỡ hỗn dịch.
149. Da người trẻ dễ thấm thuốc hơn da người già.
150. Da bị tổn thương khó thấm thuốc hơn da nguyên vẹn.
151. Da trơn thường khó thấm thuốc hơn da khô.
152. Các loại dầu thực vật và dầu khoáng đều có thể dùng làm tá dược thuốc mỡ.

153. Sáp ong, Lanolin đều là tá dược nhũ hóa vì trong thành phần có chứa chất nhũ hóa cholesterol.
154. Lanolin khan là tá dược nhũ tương khan.
155. Lanolin ngậm nước là tá dược nhũ tương hoàn chỉnh.
156. Tá dược thân nước giải phóng hoạt chất nhanh hơn tá dược thân dầu.
157. Tá dược thân nước có khả năng thấm thuốc qua da tốt.
158. Dầu mỡ sáp hydrogen hóa không bị ôi khét và dễ rửa sạch bằng nước.
159. Tá dược tạo gel là dẫn chất của cellulose có thể là: MC, CMC, NaMCM, HPMC và hay dùng nhất là EC (Etyl cellulose).
160. Các loại thuốc mỡ kháng sinh, thuốc mỡ bôi trực tiếp lên vết thương, thuốc mỡ tra mắt phải điều chế trông điều kiện vô trùng.
161. Tiệt khuẩn tá dược thuốc mỡ tra mắt bằng phương pháp nhiệt khô ở 160°C/giờ.

Chọn một trả lời đúng nhất cho các câu từ câu 570 đến 578

162. Thuốc mỡ mềm (pomato) là thuốc mỡ được điều chế với các tá dược sau, ngoại trừ:

A. Vaselin
B. Lanolin khan
C. Tá dược nhũ tương hoàn chỉnh
D. Dầu, mỡ, sáp hydrogen hóa
E. Các Silicon

163. Thuốc mỡ đặc hay bột nhão bôi da có hàm lượng các dược chất rắn là:

A. $< 10\%$
B. Từ 10% - 20%
C. Từ 20% - 30%
D. Từ 30% - 40%
E. $\geq 40\%$

164. Các kháng sinh được điều chế dưới dạng thuốc mỡ ngoại trừ:

A. Kháng sinh nhóm Beta Lactam (Amoxiclin)
B. Gentamycin
C. Neomycin
D. Tetracylin
E. Erythromycin

165. Dầu, mỡ, sáp hydrogen hóa ưu điểm hơn chưa hydrogen hóa vì:

A. Có thể chất ổn định
B. Dễ vận chuyển
C. Bền vững không bị ôi khét
D. Độ tinh khiết cao
E. Có khả năng nhũ hóa cao

166. Tá dược gel có nhược điểm là hay khô cứng vì vậy thường thêm các chất giữ ẩm:

A. Acid béo no
B. Acid béo không no
C. Dầu thầu dầu
D. Manitol
E. Glycerin hoặc propylenglycol

167. Nồng độ các chất háo ẩm dùng trong gel thuốc là:

A. 0,1% 0,5%
B. 1,0% 5,0%
C. 5,0% 10%
D. 10% 20%
E. 20% 30%

168. Ưu điểm căn bản nhất của tá dược gel là:

A. Hình thức đẹp
B. Dễ rửa sạch, không trơn nhờn
C. Dễ hòa tan dược chất
D. Giải phóng dược chất nhanh
E. Giúp thuốc mỡ thấm sâu

169. Với thuốc mỡ tra mắt tetracyline, chỉ tiêu kiểm tra nào là đặc trứngo với thuốc mỡ khác

A. Định tính
B. Định lượng
C. Khả năng giải phóng hoạt chất
D. Thể chất thuốc mỡ
E. Độ vô khuẩn

170. Tìm phương thức và bao bì đóng gói thích hợp nhất cho thuốc mỡ kháng sinh như tetracyline, cloramphenicol, gentamycin

A. Tuýp nhôm 20g
B. Tuýp nhôm tráng vecni 20g
C. Lọ thủy tinh rộng miệng 20g
D. Túyp nhôm 2-10g
E. Tuýp chất dẻo 5 – 10g

BÀI 15. VIÊN HOÀN (TRÒN)

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- Nêu được định nghĩa, phân loại và ưu nhược điểm của thuốc viên tròn
- Nêu được tiêu chuẩn chất lượng của viên tròn
- Trình bày kỹ thuật bào chế viên tròn

NỘI DUNG CHÍNH

1. ĐỊNH NGHĨA

Viên tròn là dạng viên thuốc rắn, hình cầu, được bào chế chủ yếu từ bột thuốc và tá dược tính theo khối lượng qui định, thường dùng để uống.

2. PHÂN LOẠI

Có thể phân loại viên tròn theo nhiều cách

2.1 Dựa theo nguồn gốc

Chia làm 2 loại

- Viên tròn tây y: Chủ yếu được bào chế từ các nguyên liệu hóa dược, thường có khối lượng từ 0,1 – 0,5g.
- Thuốc hoàn: Chủ yếu bào chế từ các loại thảo mộc, khoáng vật dùng theo quan điểm y học cổ truyền.

Trong thuốc hoàn lại được chia làm 2 loại dựa trên thể chất là: hoàn mềm và hoàn cứng.

2.2 Dựa theo phương pháp bào chế

Chia làm 2 loại

- Viên chia
- Viên bồi

3. Ưu nhược điểm

3.1 Ưu điểm

- Dễ uống, che lấp mùi vị khó sử dụng của thuốc.
- Có thể bao lớp, bao áo ngoài để bảo vệ dược chất, che giấu mùi vị khó chịu hay khu trú tác dụng của thuốc ở ruột.
- Chia liều tương đối chính xác.
- Bào chế đơn giản
- Vận chuyển, bảo quản dễ dàng

3.2 Nhược điểm

- Chất phóng thích chậm → tác dụng chậm
- Viên tròn dễ chảy dính, nấm mốc, biến đổi màu.

4. THÀNH PHẦN

4.1 Dược chất

- Hóa dược:Terpinhydrat, codein phosphat
- Chế phẩm bào chế: Cao thuốc, mật thuốc…
- Dược liệu thảo mộc: Bột cam thảo, nhựa..

4.2 Tá Dược: Thường dùng

- Tá dược độn
- Tá dược rã
- Tá dược hút
- Tá dược dính
- Các tá dược khác

5. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Thuốc viên tròn phải

- Tròn đều và đồng nhất
- Có khối lượng đạt dung sai cho phép
- Có đúng thành phần quy định
- Tan rã, giải phóng thuốc tốt
- Đạt mức độ vô khuẩn cho phép

6. KỸ THUẬT BÀO CHẾ THUỐC VIÊN TRÒN

6.1 Chuẩn bị

- Các dược chất rắn được tán thành bột mịn đến kích thước qui định, trộn đều thành bột kép.
- Chọn các tá dược và đều chế tá dược cần.
- Dụng cụ, thiết bị, máy móc…

6.2 Kỹ thuật bào chế

6.2.1 Phương pháp chia viên

Gồm 6 giai đoạn sau

- **Tạo khối dẻo**: Cho bột kép vào cối hay máy nhào trộn, sau đó cho từ từ tá dược dính vào trộn, nhào kỹ thành khối dẻo mịn, không dính chày cối hay máy nhào trộn là được.
- **Làm thành đũa**: căn cứ vào số lượng viên, cân thành từng khối nhỏ, dùng bàn lăn thành đũa có chiều dài nhất định (ứng với số viên cần có) hoặc dùng máy ép, ép thành đũa.
- **Chia thành viên**: Đưa đũa lên bàn chia hoặc máy cắt viên đã rắc nhẹ một lớp bột chống dính như talc, bột cam thảo hay xoa cồn, dầu thảo mộc (lạc, vừng, dầu parafin với viên mật, rồi cắt thành những viên bằng nhau.
- **Làm đều viên**: Để lấy những viên bằng nhau và loại ra những viên quá to hoặc quá nhỏ bằng cách cho viên qua rây, máy sàng hay dùng máy ly tâm.
- **Sửa viên**: Nhằm làm cho viên tròn đều
  + Viên tạo ra do bàn chia viên
  +Viên tạo ra do máy cắt: dùng máy xoa viên
- **Sấy viên**: Sấy nhẹ ở nhiệt độ thích hợp

6.2.2 Phương pháp bồi viên

Dụng cụ

Nồi bao viên bằng đồng hoặc thép không gỉ. Tùy dung tích của nồi để xác định viên cần điều chế. Nồi bao được đặt nghiêng từ 30^0 – 45^0, tốc độ vòng quay của nồi là 10 – 40 vòng trong 1 phút.

Phương pháp bồi viên gồm các giai đoạn sau

Gây nhân

Trộn lượng bột thuốc với một ít tá dược ẩm cho đủ ẩm, cho vào nồi bao hay thúng, lắc và cho hoạt động để tạo được hạt nhỏ như hạt kê, sau đó dùng rây sàng để chọn các hạt cùng cỡ làm viên nhân.

Có thể dùng hạt đường, hạt cải, hạt tía tô, hạt kê: làm viên nhân.

Bồi thành viên

Phun hay quét đều tá dược dính vào nồi bao hay thúng lắc, cho tiếp viên nhân vào lắc đều thúng hay lắc quay nồi bao để tá dược dính bám dính đều viên nhân. Rắc từ từ bột thuốc với lượng vừa đủ vào và tiếp tục lắc thúng hoặc quay nồi bao để bột thuốc bám chắc đều quanh viên nhân.

Tiếp tục bao nhiều lần như vậy. Thường sau vài lần bao phải rây để loại viên to, nhỏ và lại tiếp tục bao tới khi đạt kích thước qui định.

Sấy viên

Viên đạt kích thước đem sấy nhẹ ở 40^0C – 50^0C cho khô.

7. ĐÓNG GÓI – BẢO QUẢN

- Thuốc viên tròn sau khi bào chế xong đem sấy khô, phân liều, đóng gói ngay. Căn cứ vào thời gian sử dụng, tính chất viên mà có cách đóng gói bảo quản thích hợp.
- Viên hoàn mềm hay viên mật đóng gói trong quả sáp hoặc lọ thủy tinh nút kín.
- Viên đóng gói xong được bảo quản nơi thoáng mát. Định kỳ kiểm tra lại chất lượng viên.

8. MỘT SỐ CÔNG THỨC VIÊN TRÒN

8.1 Viên Terpin codein

- Terpin hydrat	0,50g
- Codein	0,10g
- Nhựa thông tinh chế	vđ

 Làm thành 10 viên tròn

Trộn Codein với một ít bột màu (đỏ carmin), thêm Terpin hydrat và trộn đều thành bột kép. Thêm nhựa thông và nghiền trộn thành khối dẻo, lăn thành đũa, dùng bàn chia viên thành 10 viên. Sấy nhẹ, đóng gói.

8.2 Viên chữa ho gà

- Bách bộ	50g
- Tô diệp	250g

- Trần bì 50g
- Tang bạch bì 50g
- Cát căn 25g
- Cà độc dược 125g
- Mật ong hay hồ tinh bột vđ

 Làm thành 10.000 viên

Tá dược tán bột mịn. Trộn các bột thành bột kép, thêm cồn Cà độc dược trộn đều, thêm mật ong hay hồ tinh bột, nghiền trộn thành khối dẻo, lăn thành đũa, chia thành 10.000 viên. Sấy nhẹ, đóng gói.

8.3 Hoàn lục vị (DĐVNI)

- Củ mài 96g
- Đơn bì 71g
- Phục linh 71g
- Sơn thù 96g
- Thục địa 115g
- Trạch tả 71g
- Mật luyện vđ 1000g

Thục địa thái mỏng, tẩm rượu cho mềm rồi giã thật nhuyễn. Các dược liệu khác chế biến sấy khô, tán thành bột mịn. Trộn thục địa với bột thuốc cho thật đều, thêm mật luyện thành viên 12g theo kỹ thuật chung.

BÀI 16. THUỐC BỘT
(Pulveres)

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- Trình bày được định nghĩa, phân loại, ưu nhược điểm của thuốc bột.
- Kể được 4 tiêu chuẩn chất lượng của thuốc bột.
- Trình bày được kỹ thuật bào chế thuốc bột.
- Kể được 3 cách phân liều thuốc bột.
- Bào chế được một số thuốc trong chương trình.

NỘI DUNG

1. ĐỊNH NGHĨA

Thuốc bột là dạng thuốc rắn, gồm các hạt nhỏ, khô tơi, có độ mịn xác định, chứa một hay nhiều hoạt chất.

Ngoài hoạt chất, trong thuốc bột còn có thêm các tá dược như chất điều hương, chất màu, tá dược độn …

Trong y học cổ truyền, thuốc bột được gọi là "thuốc tán".

2. PHÂN LOẠI

Có nhiều cách phân loại thuốc bột

Dựa vào thành phần

- ***Thuốc bột đơn:*** trong thành phần chỉ có một chất.
- Thí dụ: Bột natri bicarbonat, sorbitol
- ***Thuốc bột kép***: trong thành phần có từ hai chất trở lên

Thí dụ: Bột oresol, bột lưu huỳnh dùng ngoài.

Dựa vào cách phân liều, đóng gói

- ***Thuốc bột phân liều:*** sau khi bào chế xong, được đóng gói một liều hoặc nhiều liều dùng để cấp phát cho người dùng.

Thuốc bột phân liều thường dùng để uống.

- Thí dụ: Sorbitol, Smecta.
- ***Thuốc bột không phân liều:*** sau khi bào chế xong, được đóng gói toàn bộ lượng thuốc bột vào một bao bì thích hợp rồi cấp phát để bệnh nhân tự chia liều khi sử dụng theo chỉ dẫn của thầy thuốc.

Thuốc bột không phân liều thường là bột dùng ngoài.

Thí dụ: Phấn trị rôm sẩy.

Dựa theo cách dùng

- Thuốc bột để uống: là loại thuốc bột thường gặp nhất, thường là thuốc bột phân liều.
- Thuốc bột để dùng ngoài: thường phải là bột mịn hoặc rất mịn để tránh tạo cảm giác khó chịu khi xoa lên da.
- Thuốc bột để pha thuốc tiêm.
- Thuốc bột dùng trên niêm mạc (để ít, phun mù).

Dựa vào kích thước tiểu phân: có 5 cỡ bột

3. ƯU NHƯỢC ĐIỂM

Ưu điểm

- Bào chế đơn giản, dễ đóng gói và vận chuyển.
- Tương đối ổn định trong quá trình bảo quản, tuổi thọ kéo dài.
- Có tính sinh khả dụng cao hơn các dạng thuốc rắn khác.
- Tiện cho các kỹ thuật bào chế các dạng thuốc khác (viên, cốm, dung dịch)

Nhược điểm

- Khó uống (đối với các dược chất có mùi vị khó chịu và gây kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa).
- Khó bảo quản (dễ hút ẩm).

3. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC BỘT

- Thuốc bột khô tơi đồng nhất.
- Độ ẩm không quá 9%.
- Phải đạt độ mịn qui định.
- Đồng đều về hàm lượng và khối lượng.
- Ngoài các tiêu chuẩn trên, các thuốc bột thuộc loại sau phải đạt các tiêu chuẩn riêng:
- + Thuốc bột pha tiêm: phải đáp ứng các tiêu chuẩn chất lượng đối với thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền dạng bột.
- + Thuốc bột để uống: phải đạt độ tan hay độ phân tán trong nước.
- + Thuốc bột dùng ngoài: phải đạt độ vô khuẩn, độ mịn.

4. KỸ THUẬT BÀO CHẾ THUỐC BỘT

Kỹ thuật bào chế thuốc bột đơn

Qua 2 giai đoạn: nghiền, rây

- Nghiền:là sự giảm kích thước của chất rắn ban đầu đến mức độ thích hợp theo yêu cầu của bào chế thuốc
- Rây: là biện pháp lựa chọn các bột thuốc có kích thước mong muốn và đảm bảo độ đồng nhất của bột

Dược chất để bào chế thuốc bột đơn rất phong phú

4.1.1. Dược chất là dược liệu thảo mộc

- Sơ chế dược liệu: loại tạp chất, phơi sấy khô, chia thô…
- Tán thành bột: tùy theo yêu cầu của từng loại dược liệu, dụng cụ sử dụng là thuyền tán, cối chày, máy xay…
- Rây: chọn cỡ rây thích hợp với yêu cầu của bột.

4.1.2. Dược chất là hóa chất

- Sấy khô.
- Tán bột (nếu cần).
- Rây.

Kỹ thuật bào chế thuốc bột kép

Qua 2 giai đoạn sau:

4.1.3. Giai đoạn nghiền bột đơn

- Tiến hành theo nguyên tắc làm thuận lợi cho quá trình trộn bột kép về sau:
- Dược chất có khối lượng lớn thì nghiền trước, sau đó xúc ra khỏi cối rồi nghiền tiếp dược chất có khối lượng ít hơn.
- Dược chất có tỷ trọng lớn cần phải nghiền mịn hơn dược chất có tỷ trọng nhỏ.

4.1.4. Giai đoạn trộn bột kép

- Để đảm bảo thu được hỗn hợp bột kép đồng nhất, tránh hiện tượng phân lớp, cần tuân theo các nguyên tắc trộn bột kép như sau:
- Cho dược chất có khối lượng ít nhất vào trước, thêm dần các chất có khối lượng nhiều hơn vào sau, mỗi lần thêm vào bằng với khối lượng bột có sẵn trong cối (trộn theo nguyên tắc đồng lượng).
- Dược chất có tỷ trọng nặng cho vào trước, nhẹ cho vào sau để tránh bay bụi gây ô nhiễm không khí và hao hụt bột dược chất.
- Thuốc bột có chứa dược chất độc A, B (thông thường chất độc A. B có khối lượng nhỏ), để tránh hao hụt người ta phải lót 1 khối lượng thuốc khác.
- DĐVN qui định, đối với chất độc nếu lượng trong đơn nhỏ hơn 50mg thì phải dùng bột đã pha loãng (bột nồng độ). Thông thường với dược chất độc liều dùng ở hàng miligam người ta dùng bột pha loãng 1%, chất độc dùng ở liều hàng centigam, dùng bột pha loãng 10%. Tá dược pha loãng thường dùng là lactose. Để kiểm tra sự đồng nhất của khối thuốc bột, người ta cho thêm vào thành phần bột pha loãng 0,25 – 1% chất màu (thường dùng đỏ carmin) khi pha chế, chất màu được nghiền cùng với dược chất độc.
- Trường hợp có chất lỏng (tinh dầu, dầu khoáng, glycerin, cồn thuốc, cao lỏng) trong công thức thuốc bột thì lượng chất lỏng không được quá 10% so với lượng chất rắn để không làm ảnh hưởng đến thể chất khô, tơi của thuốc bột. Khi phối hợp cần cho từng giọt vào đầu chày rồi trộn đều. Nếu lượng chất lỏng nhiều phải thêm bột trơ có khả năng hút và phải chú thích lượng bột trơ đã thêm vào. Nếu chất lỏng là tinh dầu phải cho vào sau cùng để tránh bay hơi.
- Thuốc bột có kháng sinh thì dược chất cùng tham gia với kháng sinh phải khô, không hút ẩm và được điều chế, đóng gói trong điều kiện vô khuẩn.

5. ĐÓNG GÓI

Đối với thuốc bột không phân liều

- Có thể đóng gói trong:
- Lọ rộng miệng.
- Túi polyetylen hàn kín.
- Lọ 2 nắp, nắp trong có đục lỗ (lọ phấn rôm).

Đối với thuốc bột phân liều

Được phân liều theo 3 cách:

- Ước lượng bằng mắt:
  – Độ chính xác không cao lắm.
  – Áp dụng đối với thuốc bột được bào chế ở qui mô nhỏ, pha theo đơn, không chứa dược chất độc.

  Tiến hành:
  – Cân 1 liều thuốc mẫu rồi dựa vào liều mẫu chia số bột còn lại thành các phần bằng nhau giống với liều mẫu.
  – Chia xong, cân kiểm tra lại 1 vài liều bất kỳ.
- Dựa theo thể tích:

  Dùng muỗng, lọ nhỏ…

  Tiến hành:
  – Cân 1 vài liều mẫu để ấn định dung tích dụng cụ phân chia.
  – Sau đó đong hàng loạt.
  – Phương pháp này không chính xác bằng phương pháp cân nhưng chính xác hơn phương pháp ước lượng bằng mắt.
- Dựa theo khối lượng:
  – Áp dụng đối với thuốc bột có chứa dược chất độc.
  – Tiến hành: Cân từng liều một.
  – Sau khi phân liều xong, thuốc bột thường được gói từng liều vào các loại giấy gói hoặc túi nilon, túi nhôm thích hợp, hàn kín.

6. BẢO QUẢN

Thuốc bột là dạng thuốc rắn, tương đối ổn định nhưng dễ hút ẩm, do đó thuốc bột phải được bảo quản kín, tránh ẩm.

7. MỘT SỐ CÔNG THỨC THUỐC BỘT

Bột natri hydrocarbonat

- ***Công thức:***

  Natri hydrocarbonat ....200 g

  Đóng gói ....2 g
- ***Chuẩn bị:*** dược chất đạt tiêu chuẩn cân, giấy gói, túi polyetylen, nhãn…
- ***Đóng gói:*** cân 200g Natri hydrocarbonat, rây qua rây 1(nếu cần), chia thuốc đã cân thành 100 phần đều nhau, gói từng phần bằng giấy khô, sạch.
- ***Dán nhãn:*** thành phẩm thường, dùng trong.
- ***Công dụng:*** dùng để trung hòa dịch vị, chữa đầy hơi, khó tiêu trong bệnh đau dạ dày.

Bột Oresol

- ***Công thức:***

  Natri Clorid............................. 3,50 g

  Natri Citrat.............................. 2,90 g

Kali Clorid .... 1,50 g

Glucose khan ....20,00 g

- ***Điều chế:*** theo nguyên tắc trộn bột kép.
- ***Công dụng:*** bù nước và chất điện giải cho bệnh nhân bị tiêu chảy.
- ***Cách dùng:*** hòa tan cả gói thuốc vào 1000ml nước sôi để nguội, uống dần trong ngày, không để qua đêm.
- Uống theo chỉ dẫn sau:
- Trẻ em dưới 6 tháng tuổi uống 250 – 500 ml/1 ngày.
- Trẻ em từ 6 tháng đến 2 tuổi uống 500 – 1000 ml/1 ngày.
- Trẻ em từ 2 tuổi đến 5 tuổi uống theo nhu cầu.
- ***Bảo quản*** nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Thuốc bột chứa chất độc

- ***Công thức:***

Strychnin sulfat.............Một miligam

Thiamin clohydrat.....................0,05 g

Sorbitol ....0,10 g

- ***Điều chế:***
- Nghiền bột đơn và trộn bột kép theo nguyên tắc chung.
- Chú ý thay 10mg strychnin bằng 1000mg bột nồng độ 1%.
- ***Công dụng:*** giúp ăn ngon, tăng sức với người mới khỏi bệnh.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

TRẢ LỜI CÂU HỎI NGẮN

1. Định nghĩa thuốc bột.
2. Kể 4 tiêu chuẩn chất lượng của thuốc bột
3. Nêu nguyên tắc đồng lượng trong trộn bột kép.
4. Kể 3 cách phân liều đối với thuốc bột phân liều.
5. Kể 4 thành phần dược chất có trong công thức của bột Oresol.

TRẢ LỜI CÂU HỎI ĐÚNG SAI

1. Thuốc bột oresol là thuốc bột trong thành phần chỉ có một dược chất.
2. Sorbitol là thuốc bột phân liều.
3. Bột mẹ (Bột pha loãng) có nồng độ là 10%.
4. Độ ẩm trong thuốc bột không được vượt quá 9%.

CHỌN CÂU TRẢ LỜI ĐÚNG NHẤT

1. Thuốc bột phân liều là:

A. Thuốc bột sau khi pha chế xong, được chia sẵn thành liều 1lần dùng để cấp phát cho người dùng.

B. Thuốc bột sau khi pha chế xong, không chia sẵn thành cấp phát cho người dùng, khi dùng theo sự chỉ dẫn của thầy thuốc.

C. Câu a và b đúng

D. Câu a và b sai.

2. Trong điều chế thuốc bột kép, dược chất độc A, B nhỏ hơn bao nhiêu thì phải dùng bột mẹ

A. Nhỏ hơn 50mg
B. Nhỏ hơn 50g
C. Nhỏ hơn 500mg
D. Tất cả sai

3. Trong một đơn thuốc bột kép, khi nghiền bột đơn, phải bắt đầu nghiền từ dược chất:

A. Khó nghiền mịn B. Có khối lượng nhỏ
C. Có khối lượng lớn D. Có tỷ trọng lớn

4. Nhược điểm phân liều thuốc bột theo cách ước lượng bằng mắt

A. Độ chính xác không cao
B. Qui mô sản xuất nhỏ
C. Áp dụng với các thuốc không chứa chất độc
D. Áp dụng thuốc pha theo đơn

5. Khi pha chế thuốc bột, phải chú ý gì nếu trong công thức có chứa dược chất độc A, B với khối lượng từ 50mg trở xuống

A. Lót dưới cối 1 khối lượng dược chất khác.
B. Trộn bột theo phương pháp trộn bột kép.
C. Cho dược chất độc A, B vào đầu tiên.
D. Sử dụng bột mẹ.

6. Bột mẹ(Bột pha loãng) có nồng độ là:

A. 10% B. 1% C. 5% D. 0,5%

Bài 17. THUỐC CỐM
(Granulae)

MỤC TIÊU HỌC TẬP

– Trình bày được định nghĩa, thành phần của thuốc cốm.
– Kể được 6 giai đoạn điều chế thuốc cốm bằng phương pháp xát qua rây.
– Kể 3 yêu cầu kiểm soát chất lượng thuốc cốm.
– Bào chế một số thuốc cốm trong chương trình.

1 NỘI DUNG

1. ĐỊNH NGHĨA

Thuốc cốm là dạng thuốc rắn, có dạng hạt nhỏ xốp hay sợi ngắn xốp, thường dùng để uống bằng cách hoà với nước hay một chất lỏng thích hợp hoặc pha thành dung dịch, hỗn dịch hay sirô.

2. THÀNH PHẦN

- ***Dược chất:*** có thể là hoá chất, cao thuốc hoặc dịch chiết dược liệu….
- ***Tá dược:*** bao gồm:
- + Tá dược dính: sirô, dung dịch PVP, dung dịch CMC…
- + Tá dược độn: bột saccarose, lactose…
- + Tá dược điều hương vị….

Nếu là cốm pha hỗn dịch, có thể dùng thêm tá dược rã, gây thấm, ổn định…

3. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ

– Thuốc cốm được điều chế bằng 2 phương pháp sau:
– Xát qua rây.
– Phun sấy.

Phương pháp xát qua rây

Gồm các giai đoạn:

- Chuẩn bị dụng cụ, hóa chất: nghiền, rây, cân…
- ***Trộn bột kép:*** tiến hành trộn bột kép các dược chất hoặc dược chất với tá dược rắn theo nguyên tắc chung.
- ***Tạo khối ẩm:*** trộn bột kép với tá dược dính lỏng để tạo thành khối bột dẻo đồng nhất.
- ***Xát cốm:*** bằng tay hay bằng máy xát cốm qua cỡ rây thích hợp.
- ***Sấy cốm:*** ở nhiệt độ thích hợp 30 – 60°C cho tới khô (độ ẩm < 5%).
- ***Sửa hạt:*** sửa hạt qua cỡ rây qui định để loại bỏ bột mịn và cục vón.
- ***Đóng gói, bảo quản:*** thuốc cốm dễ hút ẩm, kết dính, chảy nhão, nên phải bảo quản trong chai lọ bằng chất dẻo, túi PE, lọ thủy tinh.

Phương pháp phun sấy

Thường dùng bào chế cốm hòa tan, cốm từ các dịch chiết dược liệu.

4. KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG

Theo DĐVN IV, thuốc cốm được kiểm soát chất lượng về các tiêu chuẩn sau:

– Độ ẩm không quá 5%.
– Độ đồng đều khối lượng khi đóng gói: ± 5%.
– Độ hoà tan (với cốm hòa tan): thêm 20 phần nước nóng vào 1 phần thuốc cốm, khuấy trong 5 phút, cốm phải tan hoàn toàn.

2 5. MỘT SỐ CÔNG THỨC THUỐC CỐM

Cốm Phytin

- ***Công thức:***

Phytin..110 g
Tricalci phosphat ....10 g
Bột đường ....750 g
Sirô đơn ....250 g

- ***Tiến hành:***

– Chuẩn bị: cối chày, dao vét, rây, giấy gói…
– Cân dược chất.
– Nghiền bột đơn.
– Trộn bột kép.
– Tạo thành khối dẻo với sirô đơn.
– Xát cốm.
– Loại bỏ bột vụn.
– Đóng gói 100g trong 2 lần túi PE hàn kín.
– Dán nhãn thành phẩm, thuốc thường dùng trong.

- ***Công dụng:*** làm thuốc bổ cho trẻ em, chống còi xương chậm lớn, uống 2 – 3 thìa cà phê/ 1lần, 2-3 lần / 24giờ.

Cốm Calci

- ***Công thức:***

Calci gluconat.............................2,4 g
Calci glycerophosphat ....8,8 g
Calciphosphat ....8,8 g
Đường trắng................................80 g
Siro đơn ....vđ

- ***Tiến hành:***

– Chuẩn bị: cối chày, rây, túi PE,…
– Cân dược chất.
– Nghiền mịn từng dược chất gói riêng.
– Trộn bột kép.
– Tạo khối dẻo với siro đơn.
– Xát cốm.

– Sấy từ 40- 50°C cho khô.
– Rây loại bỏ bột và hạt mịn.
– Đóng gói 50 - 100g trong túi polyetylen hàn kín.
– Dán nhãn thành phẩm, thường dùng trong.
- ***Công dụng:*** Làm thuốc bổ, cung cấp calci, phospho cho cơ thể, dùng cho trẻ em còi xương, chậm lớn, phụ nữ có thai.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

TRẢ LỜI CÂU HỎI NGẮN

1. Định nghĩa thuốc cốm.
2. Thành phần của thuốc cốm.
3. Kể được 6 giai đoạn điều chế thuốc cốm bằng phương pháp xát qua rây
4. Kể 3 loại tá dược dính thường dùng để bào chế thuốc cốm.

CHỌN CÂU TRẢ LỜI ĐÚNG NHẤT

1. Tá dược dính trong diều chế thuốc cốm

A. Siro, PVP, CMC
B. Lactose, sacarose, CMC
C. Sacarose, PVP, CMC
D. Tá dược rã, chất gây thắm.

2. 6 giai đoạn trong phương pháp xát qua rây trong điều chế thuốc cốm

A. Tạo khối ẩm, xát cốm, sấy cốm, sửa hạt, đóng gói bảo quản
B. Trộn bột kép, tạo khối ẩm, xát cốm, sấy cốm, sửa hạt, đóng gói bảo quản
C. Trộn bột kép, xát cốm, sấy cốm, sửa hạt, đóng gói bảo quản
D. Trộn bột kép, tạo khối ẩm, sấy cốm, sửa hạt, đóng gói bảo quản

3. Trong điều chế thuốc cốm giai đoạn sấy cốm nhiệt độ thích hợp từ:

A. 20- 25^0
B. 75- 80^0
C. 30- 60^0
D. 10- 20^0

4. Độ ẩm của thuốc cốm………5%

A. ≤ B. ≥ C. < D. >

5. Độ đồng đều khối lượng khi đóng gói của thuốc cốm là

A. ± 4% B. ± 7% C. ± 5% D. ± 6%

6. Thuốc cốm được bảo quản trong chai lọ được làm bằng

A. Chất dẻo B. PE C. Thủy tinh D. Tất cả đều đúng.

BÀI 18. VIÊN NÉN

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- Kể được ưu nhược điểm, cách sử dụng của các dạng viên nén.
- Trình bày các dạng tá dược dùng trong công thức viên nén.
- Trình bày được ý nghĩa và phạm vi áp dụng của các phương pháp điều chế viên nén.

NỘI DUNG CHÍNH

1. Định nghĩa

Viên nén là dược phẩm rắn, có hình dạng nhất định, mỗi viên chứa lượng chính xác của 1 hoặc nhiều hoạt chất, được bào chế bằng cách nén khối hạt thuốc có hoặc không có tá dược trên máy dập viên.

2. Ưu – nhược điểm của dạng viên nén

2.1 Ưu điểm

- Mùi vị khó chịu của dược chất thuốc có thể giảm hoặc che dấu hẳn trong dạng viên nén.
- Phân liều chính xác.
- Có thể in chữ hay khắc rãnh, in khối lượng trên mặt viên.
- Thể tích nhỏ, vận chuyển dễ dàng, bảo quản được lâu.

2.2 Nhược điểm

Uống hơi khó khăn, có thể gây buồn nôn khi nuốt.

3. Thành phần

Hoạt chất: viên có thể có một hoặc nhiều hoạt chất

Các loại tá dược:

- *Tá dược độn:* tăng thể tích, khối lượng, cải thiện tính chịu nén, trơn chảy, hoạt chất thường dùng lượng nhỏ. VD: tinh bột, đường, cellulose và dc, muối vô cơ
- *Tá dược dính:* giúp bột, hạt dễ liên kết thành khối, viên đạt độ cứng cần thiết khi bảo quản, vận chuyển. dùng khô, lỏng. VD: Tinh bột và DC, glucose, saccarose, gelatin, gôm arabic, PVP và DC, acid Alginic..
- *Tá dược rã:* khi gặp nước, dịch thể sẽ chuyển viên nén từ cấu trúc rắn chắc sang dạng hạt nhỏ để hòa tan phóng thích hoạt chất. Viên rã theo 2 cơ chế:
  - Lí học : rã theo cơ chế trương nở: tinh bột &DC, Acid alginic, PVP…và rã theo cơ chế hòa tan: Natri clorid, glucose, saccharose..
  - Hóa học: gồm sự sinh khí, sủi bọt: muối bicarbonat và acid citric tạo CO_2 khi tiếp xúc nước.
- *Tá dược trơn, bóng*: tá dược sơ nước phải thăm dò tỉ lệ <= 0.02%. làm trơn bề mặt hạt giúp phân liều, dập viên dễ dàng, nhẵn bóng bề mặt viên, giảm ma sát, chống dính, cải thiện độ trơn chảy của bột.

- Tá dược trơn bóng tan trong nước: Acid boric, Natrilaurysulfat, Natri benzoat, PEG 4000, 6000
- Tá dược trơn bóng không tan trong nước: talc, acid stearic, magnesi stearat, tinh bột, dầu parafin.

▪ Td màu, mùi, điều chỉnh pH, hút, làm ẩm…..

4. Các phương pháp điều chế viên nén

4.1. Phương pháp dập trực tiếp: áp dụng đối với dược chất có tính chịu nén và độ trơn chảy tốt. Một số ít dược chất hoặc hỗn hợp có thể dập thẳng thành viên mà không qua giai đoạn xát hạt, ví dụ: NaCl, Natri bromur, Cafein citrat…

4.2.Xát hạt:

Xát hạt có ý nghĩa quan trọng vì:

Làm tăng sự liên kết giữa các tiểu phân.

Làm giảm sự kết dính của bột vào máy.

Giúp cho sự phân phối hạt đều đặn.

Tránh sự phân lớp giữa các thành phần.

Các phương pháp xát hạt:

- Xát hạt khô: Chuẩn bị nguyên liệu, trộn bột kép, dập viên tạm thời, xát hạt, sửa hạt, thêm TD, dập viên, đóng gói
- Xát hạt ướt: Chuẩn bị nguyên liệu, trộn bột kép, xát cốm ướt, sấy cốm, sửa hạt, thêm TD, dập viên, đóng gói.
- Xát hạt từng phần
- Các phương pháp xát hạt khác: xát hạt bằng máy sấy phun sương, , xát hạt bằng nhiệt nóng chảy tá dược, tạo hạt bằng phương pháp đặc biệt..

5.Kiểm tra viên nén

5.1. Kiểm nghiệm bán thành phẩm

▪ Tỉ trọng biểu kiến và độ xốp của hạt.
▪ Lưu tính của hạt: tốc độ chảy, góc nghỉ.
▪ Hình dạng, kích thước hạt.
▪ Tính chịu nén của hạt.

5.2. Kiểm nghiệm thành phẩm (DĐVN IV)

▪ Hình thức cảm quang
▪ Độ đồng đều khối lượng.
▪ Hàm lượng, độ đồng đều hàm lượng.
▪ Độ rã.
▪ Độ hòa tan.
▪ Định tính, định lượng

Ghi chú: Tiêu chuẩn nhà sản xuất: độ cứng, độ mài mòn, kiểm soát khối lượng

BÀI 19. VIÊN BAO

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- Trình bày được khái niệm và đặc trưng của từng dạng đặc biệt.
- Trình bày các phương pháp bao viên

NỘI DUNG CHÍNH

ĐỊNH NGHĨA

Viên bao là viên nén được bọc bên ngoài bằng một hoặc nhiều lớp hỗn hợp các chất khác nhau như: đường, các chất nhựa thiên nhiên hoặc tổng hợp, gôm … Lớp bao cũng có thể chứa hoạt chất.

Phân loại

- Lớp bao bằng đường→ Viên bao đường(Sugar – coated tablet)
- Viên bao bằng các chất nhựa thiên nhiên hay tổng hợp với bề dày lớp bao thật mỏng → Viên bao màng mỏng (film coated tablet).
- Viên bao bột: Lớp bao thường dày và có chứa dược chất.
- Viên bao (gelatin coated).

Ưu điểm

- Viên đẹp có nhiều màu sắc, bề mặt nhẵn bóng.
- Dược chất không bị tác động trực tiếp bởi ánh sáng, không khí, nấm mốc…
- Che giấu được mùi vị của thuốc
- Có thể làm viên có tác động theo ý muốn: Viên có thể tan rã theo ý muốn, cho tác động toàn thân hoặc tác động kéo dài, hoặc tan rã theo vị trí mong muốn.

1.Điều chế viên bao đường

- Đây là phương pháp kinh điển, thường sử dụng nhất.
- Viên nhân: Thường dùng viên nhân 2 mặt khum.
- Chất bao: Đường được sử dụng dưới dạng siro so với các nồng độ khác nhau tùy giai đoạn

Thiết bị

+ Thường dùng nồi bao với tỷ lệ thổi không khí nóng và lạnh vào.

+ Qui trình bao viên gồm các giai đoạn:

1.1 Cách ly nhân (bao verni)

- **Mục đích:** Phủ lên nhân một màng nhựa hay chất dẻo hữu cơ, làm cho nhân không bị thấm ướt từ bên ngoài vào ở các giai đoạn sau.

- **Thường dùng**: Gôm lắc, Polyvinyl, Acetat, PEG. Có thể thêm những chất sơ nước như các loại sáp, parafin, bơ cacao.

1.2 Bao nền

- **Mục đích:** Tạo một lớp dính ở nền để chuẩn bị cho những giai đoạn bao sau.
- **Thường dùng:**

+ Tá dược dính: sirô hoặc dung dịch gôm, dung dịch Gelatin

+ Chất bao: Các loại bột dùng để tạo lớp bao nền như: Talc, bột gôm Arabic, $CaCO_3$, Kaolin.

1.3 Bao dầy

- **Mục đích**: Làm cho viên dầy lên bằng những lớp sirô.
- **Thường dùng**: siro với các nồng độ khác nhau, thật đặc và nóng lúc đầu, sirô loãng hơn ở giai đoạn cuối để cho những lớp bao thật mịn.
- Thông thường, giai đoạn này thực hiên nhiều lần để cho những lớp bao xếp lên nhau đến hình dạng và khối lượng nhất định và thao tác có thể kéo dài đến và ngày.

1.4 Bao Màu

- Mục đích: Tạo màu cho viên
- Thường dùng: Màu pha loãng trong sirô hoặc tạo thành hỗn Dịch đồng nhất (nếu màu không tan trong sirô). Thường dùng các sirô có nồng độ từ nhạt đến đậm.

1.5 Đánh bóng viên

Thiết bị sử dụng trong giai đoạn này là nồi đánh bóng.

Mục đích: Làm cho viên có bề mặt bóng

Thường dùng:

Các loại sáp như ong, sáp carnauba và các sáp tổng hợp. Các chất này được hòa tan trong các dung môi hữu cơ dễ bay hơi như ete, xăng công nghiệp, Cloroform.

2. Điều chế viên bao màng mỏng: (Fiml coating tablet)

Mục đích
- **Bao tạo màng bảo vệ**
- **Bao viên tan trong ruột**
- **Bao viên tác dụng kéo dài**

Thường dùng

Các chất tổng hợp như dẫn chất Cellulose, các copolymer methacrylic (các Eudragit) những PEG có phân tử lượng cao, các dẫn chất vinilic.

Thiết bị

- Nồi bao: thường sử dụng nồi bao với bộ phận phun dịch bao dưới dạng tia, các chất bao được hòa tan trong các dung dịch môi và phun vào các viên trong nồi đang quay.

- Máy bao tầng sôi (FLUID BED COATER): Các viên do tác dụng của dòng không khí nóng nén được làm bay lơ lửng trong bình hình trụ, đồng thời dung dịch bao được phun vào bình.

Ưu Điểm

+ Áp dụng được cho tất cả các viên nén có hình dạng khác nhau.

+ Lớp bao rất mỏng có thể còn thấy được các chữ khác bên trong, rất đều.

3. Điều chế viên bao bột (Bao bằng phương pháp = bao khô.

Mục đích

Phương pháp được áp dụng để tạo thành viên nén có một lớp bao bên ngoài bằng một loại hạt thứ hai. Phương pháp bao này cho phép:

- Điều chế các viên có thành phần hoạt chất tương kỵ với nhau.
- Điều chế các viên có tác động rã chậm: Phần bên ngoài (lớp bao)rã ngay, phần bên trong (viên nhân) rã chậm.

Thiết bị

Máy dập viên xoay tròn với nhiều phễu tiếp liệu.

4.Kiểm nghiệm

Thời gian tan rã:

- Viên bao đường phải rã trong vòng 60 phút.
- Viên bao phim phải rã trong vòng 30 phút.
- Đối với viên bao phim tan trong ruột (enteric coated tablet): Phải không được tan ở môi trường acid trong thời gian 120 phút, và phải tan trong môi trường có pH = 6,8 trong 60 phút.

Các chỉ tiêu khác: giống như viên nén.

VIÊN NÉN NGẬM

Có nhiều hình dạng khác nhau, khối lượng từ 1 – 4 gam. Có thể cho tác dụng tại chỗ hoặc tác dụng toàn thân.

- **Viêm ngậm có tác dụng tại chỗ**: có mục đích sát trùng, chống viêm, gây tê, chống nấm, Thường dùng để điều trị các bệnh viêm họng, viêm lợi, viêm chân răng, viêm niêm mạc miệng, tưa lưỡi…
- **Viêm ngậm cho tác dụng toàn thân:** Dược chất được hấp thu qua niêm mạc miệng vào tĩnh mạch cổ và đi thẳng vào tim, do đó tránh được sự phân hủy của dược chất qua đường tiêu hóa và không được chuyển hóa qua gan lần đầu.

Yêu cầu của viên ngậm

- Có mùi dễ chịu
- Phải giải phóng hoạt chất từ từ, kéo dài: Vì khi ngậm viên thuốc được giữ ở miệng trong thời gian 30 – 60 phút.

VIÊN ĐẶT DƯỚI LƯỠI

Ưu điểm

Dược chất được hấp thu nhanh, không bị hủy bởi dịch tiêu hóa, không bị chuyển hóa lần đầu ở gan.

Tính chất

- Viên rất nhỏ (khối lượng dưới100mg) và mỏng.
- Do dược chất được hấp thu trực tiếp vào máu và đi thẳng vè tim nên phát huy tác dụng rất nhanh trong bệnh tim mạch (viên chứa Nitrolycerin, Nifedipin).
- Cũng áp dụng cho viên chứa các hormon → tránh được sự phân hủy qua đường tiêu hóa.

KẸO NGẬM

Thường điều chế bằng phương pháp đổ khuôn.

- Kẹo cứng: Điều chế bằng siro theo theo phương pháp đổ khuôn.
- Kẹo mềm: Điều chế bằng Gelatin

VIÊN NHAI

Thường chứa các dược chất sau: thuốc kháng acid, các vitamin, các thuốc hạ nhiệt (Aspirin, Paracetamol).

Viên nhai cho cao khi điều trị các bệnh đường tiêu hóa.

VIÊN SỦI BỌT

Viên sủi bọt thường có chứa một acid hữu cơ và một kiềm (natri carbonat, natrihydrocarbonat), khi có nước sẽ phản ứng và sinh khí CO_2 làm viên rã hoặc tan.

Ưu điểm

- Dễ uống (thích hợp cho người già và trẻ em)
- Giảm kích ứng niêm mạc.
- Hấp thu nhanh do đã ở trạng thái hòa tan sẵn

Lưu ý

- Bảo quản tránh ẩm.
- Thận trọng khi dùng cho người suy thận hoặc bệnh nhân kiêng muối (do chứa ion natri), và cho người bị bệnh tiểu đường (do có hàm lượng đường cao.

VIÊN NÉN TÁC DỤNG KÉO DÀI

Là loại viên nén đặc biệt, thường chứa lượng dược chất cao hơn liều thông thường. Dược chất được phóng thích từ từ nên cho liều điều trị tức thì vừa duy trì nồng độ thuốc trong máu một khoảng thời gian dài hơn viên nén thông thường.

Dạng thuốc tác dụng kéo dài thường chứa các dược chất chữa bệnh tim mạch – huyết áp, chữa hen phế quản, kháng viêm giảm đau.

Ưu điểm

- Giảm số lần dùng thuốc cho bệnh nhân
- Giảm tác dụng phụ
- Tăng hiệu quả trị liệu.

Ví dụ

- Viên Nifedipine 10mg x 2 – 3 lần/ ngày
- Adalat 20, 30 → uống 1 lần/ngày

Trên nhãn phải ghi rõ ký hiệu để nhận biết.

Lưu ý khi sử dụng

- Không được bẻ hay nghiền viên thành bột
- Không được thay bằng nhiều viên nén thông thường có liều nhỏ để uống 1 lần
- Không được hòa tan trong nước trước khi uống

Cần phân biệt viên tác dụng kéo dài với viên chứa mọt liều nhưng cho hiệu quả điều trị dài do dược chất có thời gian bán hủy dài. Ví dụ viên Fluconazol.

VIÊN NÉN PHỤ KHOA

- Thường có hình trái tim, bầu dục, có thể có nhiều màu sắc khác nhau.
- Thường cho tác dụng điều trị tại chỗ: ví dụ viên nén Nystatin.

VIÊN PHA THÀNH DUNG DỊCH DÙNG NGOÀI

Viên có thể được pha thành dung dịch theo cơ chế tan hoặc sủi bọt. Thường chứa các dược chất sát trùng, kháng nấm.

VIÊN CẤY

Viên thường có kích thước nhỏ, được điều chế vô trùng dùng để cấy vào cơ thể. Khi cấy, dược chất trong viên sẽ được phóng thích từ từ.

VIÊN SPANSULE

- Viên nang cứng có chứa các hạt nhỏ (Pellet) hoặc vi nang (Microcapsule).
  - Viên nang kháng dịch vị: chứa vi hạt (Pellet) hoặc vi nang đã được bao kháng dịch vị.

  Ví dụ: viên Omeprazol, viên Lansoprazol
  - Viên nang tác dụng kéo dài: Có chứa vi hạt hoặc vi nang đã được xử lý để cho tác dụng kéo dài.

  Ví dụ: Viên OLPEN (Diclofenac 100mg), viên Contac.

Cũng có trường hợp kháng dịch vị vừa cho tác dụng kéo dài, hoặc viên chứa các dược chất tương kỵ được điều chế dưới dạng hạt.

BÀI 20. VIÊN NANG

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- Kể được các phương pháp điều chế viên nang mềm, viên nang cứng.
- Trình bày được ý nghĩa ưu nhược điểm của viên nang.

NỘI DUNG

1. ĐỊNH NGHĨA

Viên nang là dạng thuốc phân liều rắn, trong dạng thuốc này dược chất được chứa trong một lớp vỏ (capsule) gọi là nang. Viên nang thường dùng để uống, đôi khi dùng đặt trực tràng, âm đạo, dùng ngoài…

2. PHÂN LOẠI

2.1 **Nang tinh bột:** Còn gọi là viên nhện, có lớp vỏ bằng tinh bột, hiện nay không còn sử dụng…

2.2 **Nang gelatin:** Lớp vỏ nang bằng gelatin, tùy theo độ mềm dẻo của vỏ nang, viên nang gelatin được chia làm 2 loại:

2.2.1 **Viên nang mềm:** Thường chứa dược chất ở thể lỏng, mềm. Dược chất hòa tan hoặc phân tán trong dầu. Viên nang mềm thường có dạng hình cầu, hình trứng quả ôliu, hình viên đạn (hiếm).

2.2.2 **Viên nang cứng:** Lớp vỏ gelatin có thể chất rắn. Dược chất bên trong thường ở dạng bột, hạt, pellet, microcapsule.

3.ƯU NHƯỢC ĐIỂM

3.1 Ưu điểm

- Sản xuất được ở qui mô công nghiệp.
- Việc nghiên cứu xây dựng công thức đơn giản hơn viên nén.
- Che giấu được mùi vị khó chịu của thuốc mà không cần dùng chất điều vị hay bao viên lại.
- Có thể dùng điều chế viên tan trong ruột hoặc viên có tác dụng kéo dài (xử lý vỏ nang hoặc đóng vi nang).
- Dược chất dễ được phóng thích, ít bị ảnh hưởng bởi tá dược như viên nén.

3.2 Nhược điểm

- Giá thành cao
- Dễ bị giả mạo
- Bảo quản khó, đòi hỏi điều kiện chống ẩm, chống nóng.

4. KỸ THUẬT ĐIỀU CHẾ

4.1 Thành phần vỏ nang

Tùy theo điều kiện của trang trang thiết bị, phương pháp điều chế và loại nang cần điều chế, thành phần vỏ nang luôn thay đổi.

Các thành phần chính của nang gồm

- **Gelatin:** Là chất dính để tạo vỏ mỏng

- **Nước:** Thông thường các vỏ nang gelatin thường chứa từ 12 – 16% nước.
- **Các chất làm dẻo:** Thường dùng các chất như glycerin, sorbitol, Propylen glycol, saccarose (viên nand mềm)
- **Các chất màu:** thường dùng nhất là các oxid sắt.
- **Chất tạo độ đục:** Chất tạo độ đục thường dùng nhất là titan dioxid.
- **Chất bảo quản:** Thường dùng nipagin, nipasol, acid benzoic, natri benzoat.

4.2 Điều chế khối gelatin

- Ngâm khối gelatin trong nước đã hòa tan sẵn các chất màu, chất bảo quản, để một thời gian cho trương nở hoàn toàn (vài giờ).
- Đun nóng ở nhiệt độ < 70^0C để hoà tan glycerin vào. Lọc dung dịch qua gạc hoặc vải.
- Để yên 1 – 2 ngày.

4.3 Điều chế viên nang mềm

Dược chất trong viên nang mềm thường ở dưới dạng mỏng, hoặc khối nhão của chất rắn phân tán trong chất lỏng. Các chất lỏng sử dụng phải không được hòa tan lớp vỏ gelatin, thường dùng làm dầu thực vật.

Có 3 phương pháp điều chế viên nang mềm

4.3.1 Phương pháp nhúng khuôn

Dùng khuôn kim loại có hình dạng và kích thước mong muốn, bôi trơn bằng dầu parafin, làm lạnh, nhúng vào khối gelatin đun nóng ở nhiệt đô 40 – 50 ^{0}C. Lấy khuôn ra, gelatin sẽ bám thành một lớp mỏng liên tục. Làm đông đặc lớp mỏng này ở nhiệt độ – 5^0C, tháo vỏ gelatin ra khỏi khuôn, đóng đầy thuốc và hàn kín bằng cách nhỏ lên một giọt dung dịch gelatin hay dùng mỏ hàn hàn kín lại.

Phương pháp này có thể thực hiện thủ công hoặc bán tự động.

4.3.2 Phương pháp ép

+ Phương pháp ép trên khuôn cố định: Khuôn được chế tạo từ 2 tấm kim loại đã được tạo hình đối xứng nhau tương ứng với viên nang.

- Gelatin được điều chế thành tấm mỏng, hai tấm gelatin và dược chất ép dính vào nhau sau đó cắt rời thành viên.
- Phương pháp nay hiện nay không được áp dụng vì sự phân phối thuốc không đều, tỷ lệ hư hỏng cao.

+ Phương pháp ép trên máy: Khuôn được chế tạo thành 2 trục quay ngược chiều nhau, phương pháp này cho năng suất cao và chất lượng viên rất tốt.

4.3.3 Phương pháp nhỏ giọt

- Dựa theo cơ chế nhỏ giọt đồng thời và lồng vào nhau của dung dịch dược chất và dung dịch tạo vỏ nang.
- Thiết bị gồm 2 ống tạo giọt đồng tâm, ống trong chứa hoạt chất, ống ngoài chứa dịch tạo vỏ nang.
- Tốc độ chảy của hai ống được điều chỉnh sao cho lượng gelatin vừa đủ để tạo một lớp vỏ bao bọc lượng thuốc bên trong.

- Viên hình thành rơi vào parafin lạnh, lớp vỏ đong lại, sau đó được làm khô và rửa sạch dầu bên ngoài bằng dung môi hữu cơ.
- Phương pháp này cho viên hình cầu, khối lượng không quá 0,75g.

Ưu Điểm: Năng suất cao, thiết bị đơn giản

Nhược Điểm: Chỉ sử dụng đối với dung dịch có độ nhớt thấp (các dung dịch dầu).

4.4 Điều chế viên nang cứng

4.4.1 Điều chế vỏ nang: Viên điều chế vỏ nang được thực hiện bằng phương pháp nhúng khuôn.

Vỏ của viên nang cứng gồm hai phần hình trụ lồng khít vào nhau, thành mỏng và kích thước rất xác (đến 1/4mm). Vỏ nang chỉ được chế tạo ở qui mô lớn, điều kiện hết sức ổn định. Có 8 cỡ vỏ nang có sức chứa từ 0,13ml đến 1,37ml.

4.4.2 Đóng thuốc vào nang

- **Điều chế hỗn hợp bột**: Thông thường phải xát hạt để hạt được các đặc tính cần thiết.
- Độ mịn: Kích thước đồng đều.
- Độ chảy: Phải cao để đảm bảo sự đồng nhất về khối lượng khi đóng nang với tốc độ cao.
- Độ rã: Trong giới hạn cho phép, độ rã.
- Tỷ trọng biểu kiến: Phù hợp với cỡ nang được lựa chọn.
- **Đóng thuốc vào nang:** Có thể đóng bằng tay, máy thủ công, bán tự động, tự động.Tùy thuộc vào tính chất hoạt động của máy.
- **Lau sạch nang:** Có thể thực hiện bằng cách lau, hút bột thuốc còn dính lại trên nang, thường dùng nhất là hệ thống băng tải có máy hút bụi để vừa kiểm tra vừa có thể lau sạch nang.

5. KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG

Độ đồng nhất về khối lượng, độ đồng nhất về hàm lượng, thời gian rã, tốc độ giải phóng hoạt chất, định tính, định lượng.

BÀI 21. THUỐC SOL KHÍ (Aerosol)

Còn gọi: thuốc phun mù, thuốc khí dung

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa, ưu nhược điểm của thuốc sol khí.
2. Kể được 2 loại thuốc sol khí.
3. Kể được 3 thành phần của thuốc sol khí.
4. Vẽ được sơ đồ các giai đoạn sản xuất thuốc sol khí.

NỘI DUNG

1. ĐỊNH NGHĨA

Thuốc sol khí là dược phẩm mà khi sử dụng, dược chất được phân tán thành hạt mịn do tác dụng của một luồng khí đẩy ở áp suất cao thích hợp.

2. Đặc điểm thuốc sol khí

- Thuốc sol khí là một loại dược phẩm đặc biệt có thể phân tán dược chất thành hạt mịn, đưa vào sâu trong phổi, niêm mạc của các khoang khác nhau trong cơ thể hoặc trên da để thu được tác dụng trị liệu tại chỗ hay toàn thân nhờ một luồng khí đẩy thích hợp
- Thuốc sol khí phải không gây kích ứng trên da, niêm mạc đường hô hấp, không có độc tính với các tổ chức nói trên cũng như toàn thân.

3. Ưu nhược điểm

3.1 Ưu điểm

- Sử dụng thuận tiện, dễ dàng, nhanh chóng,tạo ra một liều thuốc đảm bảo vệ sinh
- Thuốc được đóng trong bình kín nên tránh được các tác nhân của môi trường, vì vậy thuốc có độ ổn định cao.
- Đảm bảo sự phân liều chính xác do có van định liều .
- Có hiệu lực điều trị cao, tránh được sự phân huỷ dược chất ở đường tiêu hoá và ở vòng tuần hoàn qua gan do thuốc không đi qua đường này.

3.2 Nhược điểm

- Kỹ thuật sản xuất tương đối phức tạp.
- Dễ gây cháy nổ khi tiếp xúc với nhiệt .
- Một số thuốc sol khí dùng tại chỗ khi dùng nhầm vào đường hô hấp có thể gây nguy hiểm chết người.
- Thuốc sol khí dùng xông hít vào phổi nếu không có sự phối hợp hít thở theo đúng yêu cầu, liều thuốc sẽ không được hấp thu đầy đủ.

4. Phân loại

4.1 Phân loại theo đường sử dụng

- Thuốc sol khí dùng tại chỗ trên da, niêm mạc, hốc cơ thể như tai, trực tràng, âm đạo.

– Thuốc sol khí dùng để xông hít qua miệng, mũi để vào phổi vào xoang mũi.

4.2 Phân loại theo cấu trúc lý hoá của hệ thuốc

– Thuốc sol khí dung dịch.
– Thuốc sol khí hỗn dịch, nhũ tương.
– Thuốc sol khí bọt xốp.

5. Thành phần

Gồm có 3 phần sau:

Bình chứa:

– Thân của bình thường làm bằng thủy tinh hoặc kim loại hoặc nhựa dẻo chịu áp suất.
– Van phân liều.
– Nắp bảo vệ.

Khí đẩy:

– Khí nén: carbonic, nitơ, Dinitơ oxyd.
– Các hydrocarbon và dẫn chất: N – butan, propan, freon…

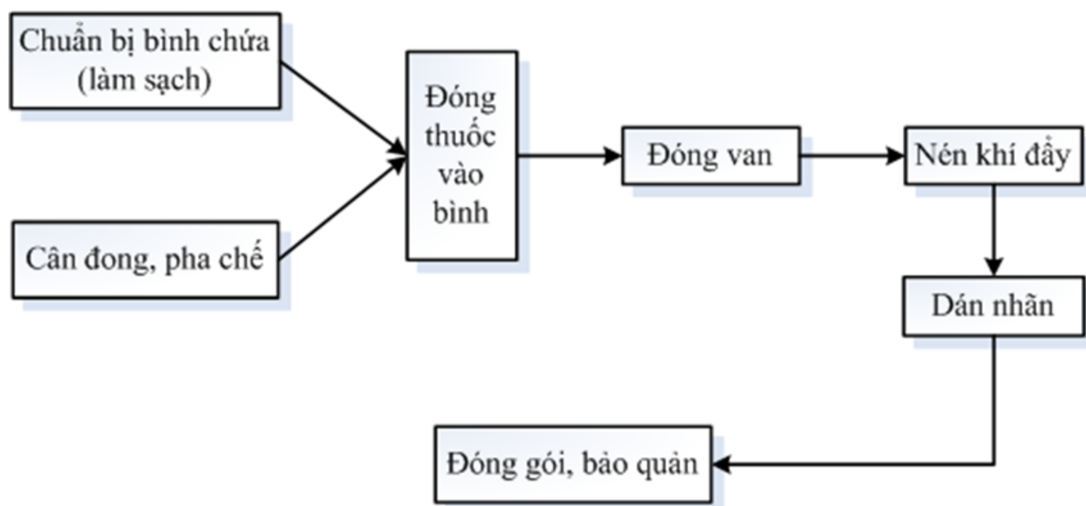
Hoạt chất và chất phụ: Có thể dưới dạng bột mịn, dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương…
Các nhóm dược chất thường gặp dưới dạng sol khí:

– Thuốc sát trùng: menthol, thymol, chlohexidine …
– Thuốc giãn phế quản, trị hen suyễn: salbutamol …
– Thuốc kháng viêmcorticoid: hydrocortisone, beclomethason,
– Thuốc kháng sinh: neomycin, fusafungine,..
– Thuốc gây tê, giảm đau: lidocain, tetracain, …
– Thuốc tác động trên chuyển hoá chất: calcitonine, insuline, ..
– Các thuốc khác: trị bỏng làm liền sẹo, bảo vệ da, nuôi dưỡng tóc, hạ huyết áp, thuốc co mạch…

Các chất phụ: có thể là dung môi hay hỗn hợp dung môi, chất chống oxy hoá, chất nhũ hoá, chất bảo quản…

6. Kỹ thuật sản xuất

Xem sơ đồ 28.1



Sơ đồ 28.1. Các giai đoạn sản xuất thuốc sol khí.

Kiểm tra chất lượng

- Định tính, định lượng dược chất và các đặc tính có liên quan của thuốc.
- Kiểm tra áp suất và khả năng tạo hạt khi phun xịt.
- Kiểm tra độ kín, khả năng chịu áp lực của vỏ bình và áp suất khi đóng gói.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời ngắn các câu hỏi từ 611 đến 615

171. Nêu tóm tắt 4 ưu điểm của thuốc sol khí

A. Sử dụng dễ dàng nhanh chóng

B.

C.

D. Hiệu lực điều trị cao – thuốc không bị phân hủy qua đường tiêu hóa

172. Bốn nhược điểm của thuốc sol khí là:

A.

B. Có thể gây nguy hiểm khi nhầm đường dùng

C.

D. Loại xông hít nếu không tuân thủ cách dùng sẽ không đảm bảo tác dụng

173. Hai loại sol khí theo đường sử dụng khác nhau là:

A.

B. Thuốc sol khí dùng để xông hít qua miệng, mũi.

174. Thuốc sol khí phân loại theo cấu trúc gồm 3 loại

A.

B.

C.

175. Thành phần của thuốc sol khí gồm:

A.

B.

C.

Trả lời đúng sai các câu từ 616 đến 622

176. Thuốc sol khí có thể cho tác dụng tại chỗ và toàn thân.

177. Khi dùng thuốc sol khí có thể tránh được sự phân hủy của dược chất ở đường tiêu hóa.

178. Kiểm tra chất lượng của thuốc sol khí chỉ cần kiểm tra chất lượng thuốc đóng trong bình.

179. Thuốc đóng trong bình chứa có thể dưới dạng bột mịn hoặc dưới dạng lỏng (dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương).

180. Khí đẩy sử dụng ở bình sol khí chỉ có thể có bản chất hữu cơ (N-butan, propan, …).

181. Thuốc sol khí phân liều không chính xác

182. Thuốc sol khí cho tác dụng nhanh hơn các dạng thuốc uống

BÀI 22. CAO THUỐC (Extracta)

MỤC TIÊU:

1. Trình bày được định nghĩa cao thuốc.
2. Kể được các loại và đặc điểm của cao thuốc.
3. Trình bày được 4 giai đoạn điều chế của cao thuốc.
4. Kể được các yêu cầu cần kiểm soát chất lượng của cao thuốc.

NỘI DUNG:

1. Định nghĩa:

Cao thuốc là chế phẩm được điều chế bằng cách thu hồi hay loại bỏ (cô hoặc sấy) dung môi của các dịch chiết thu được từ các nguyên liệu tự nhiên (dược liệu thực vật hay động vật), bằng các phương pháp chiết xuất với các dung môi thích hợp đến thể chất quy định.

2. Phân loại:

2.1 Phân loại theo thể chất:

Dựa vào thể chất của cao Dược Điển Việt Nam IV chia cao thuốc thành 3 loại sau:

2.1.1 Cao lỏng:

Cao lỏng là cao có thể chất lỏng hơi sánh, có mùi vị đặc trưng của dược liệu dùng để điều chế cao. Đối với dược liệu không độc qui ước 1ml cao lỏng tương ứng với 1g dược liệu dùng để điều chế cao thuốc.

2.1.2 Cao đặc:

Cao đặc là cao có thể chất đặc quánh, dung môi dùng để chiết suất còn lại trong cao không quá 20%.

2.1.3 Cao khô:

Cao khô là cao có thể chất khô, tơi, đồng nhất, độ ẩm không được nhiều hơn 5% thường rất dể hút ẩm,

2.2 Phân loại dựa vào dung môi.

2.2.1 Cao nước:

Cao nước dung môi chiết xuất là nước (cao đặc cam thảo, cao lỏng Canhkina)

2.2.2 Cao cồn:

Cao cồn dung môi chiết xuất là cồn (cao lỏng lạc tiên, cao lỏng cà độc dược)

2.3 Phương pháp chiết xuất:

Áp dụng hoạt chất dễ tan nhiệt độ thường, tạp dễ tan ở nhiệt độ cao, dung môi dể bay hơi.

2.3.1 Cao ngâm lạnh

Là cao thuốc có nguồn gốc từ dịch chiết của phương pháp ngâm lạnh như: cao lỏng thuốc phiện.

2.3.2 Cao ngấm kiệt:

Là cao thuốc có nguồn gốc từ dịch chiết của phương pháp ngấm kiệt (cao lỏng canhkina, cao mã tiền…)

3. Đặc điểm của cao thuốc:

- Đã được loại bớt một phần hoặc hoàn toàn các tạp chất có trong dược liệu như chất nhày, gôm, chất béo, chất nhựa…
- Tỷ lệ hoạt chất trong cao thuốc (cao đặc, cao khô) thường cao hơn tỷ lệ hoạt chất trong dược liệu. Riêng với cao lỏng 1:1 thì tỷ lệ hoạt chất trong cao bằng tỷ lệ hoạt chất có trong dược liệu.
- Cao thuốc thường được dùng để bào chế các dạng thuốc khác như siro thuốc, potio, viên tròn, thuốc mỡ, thuốc viên nén... ít khi được sử dụng trực tiếp.
- Cao thuốc có tác dụng tốt và dễ sử dụng tốt hơn các hoạt chất tinh khiết chiết xuất từ dược liệu vì cao thuốc chứa toàn bộ các hoạt chất và các chất có tác dụng hỗ trợ.

4. Kỹ thuật điều chế

Điều chế gồm 4 giai đoạn:

- Chiết xuất để điều chế dịch chiết.
- Loại tạp chất trong dịch chiết.
- Cô đặc và làm khô khi điều chế cao khô.
- Điều chỉnh hàm lượng hoạt chất có trong cao.

4.1 Chiết xuất để điều chế dịch chiết.

Tùy theo tính chất của hoạt chất, cấu trúc của các dược liệu và đặc tính của dung môi dung để chiết xuất, để chọn phương pháp chiết xuất thích hợp.

4.1.1Dung môi là nước:

Dùng nước để chiết xuất thường áp dụng các phương pháp hầm, sắc, hãm, ngâm lạnh.

Hầm và sắc lửa trực tiếp nồi dùng để hàm và sắc cần phải có vỉ để dược liệu không tiếp xúc trực tiếp với đáy nồi, tránh bị khê khét.

Ngâm lạnh thường ngâm phân đoạn, để chiết được kiệt hoạt chất lượng dung môi cần dùng thường gấp 8-12 lần so với lượng dược liệu.

4.1.2 Dung môi là cồn:

Dùng cồn để chiết suất thường áp dụng các phương pháp: hầm, sắc, hãm, ngâm lạnh.

Ngấm kiệt ứng dụng để điều chế cao thuốc dịch chiết đầu đậm đặc được để riêng không cần cô hoặc thời gian cô càng ngắn nên hạn chế được tác động của nhiệt tới hoạt chất. Để chiết được kiệt hoạt chất lượng dung môi cần dùng thường gấp 6-7 lần lượng dược liệu (ít hơn phương pháp ngâm lạnh). Lượng dịch chiết đầu thường bằng 80-100 % lượng dược liệu đem dùng. Các dịch chiết sau được cô đặc đến thể chất cao mềm sau đó trộn với dịch chiết đầu.

4.2 Loại tạp chất trong dịch chiết (xem mục 3.2.3 – bài 13)

4.3 Cô đặc và làm khô khi điều chế cao khô.

Đây là giai đoạn quan trọng quyết định chất lượng của cao vì cô đặc có ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng của cao.

4.3.1 Cô đặc:

Khi điều chế cao lỏng và cao đặc tới thể chất mong muốn.

Những chú ý khi cô cao:

- Nhiệt độ khi cô duy trì không khí 50^{o}C
- Thời gian cô càng ngắn càng tốt.
- Dịch chiết loãng cô trước, dịch chiết đặc cô sau.
- Khuấy trộn liên tục để tăng sự bốc hơi dung môi và tránh bị khê khét

Đối với cao đặc: thường cô cách thủy đến thể chất sền sệt.

Các phương pháp và thiết bị cô đặc (xem mục 3.3 – bài 13)

4.3.2 Sấy:

Khi điều chế cao khô cần thiết phải sấy khô cao lỏng, cao đặc, cao mềm tới khi đạt độ ẩm theo quy định (không điều chế hơn 5%)

Các phương pháp thiết bị sấy khô (xem mục 3.3 – bài 13)

4.4 Điều chỉnh hàm lượng hoạt chất có trong cao.

Sau khi cô và sấy cao đến thể chất quy định, cần phải định lượng hoạt chất, đôi khi cần phải điều chỉnh hàm lượng hoạt chất đúng với quy định, đặc biệt là cao dược liệu có chất độc.

- Trường hợp cao có hàm lượng hoạt chất thấp hơn quy định, người ta tiếp tục cô để bớt dung môi dùng cao thuốc có hàm lượng cao hơn để điều chỉnh.
- Trường hợp cao chứa hàm lượng hoạt chất cao hơn hàm lượng quy định của Dược Điển, khi đó phải pha loãng cao thuốc, để pha loãng có thể dùng các cách như sau:

+ Đối với cao lỏng phải thêm dung môi đã dùng để chiết dược liệu.

+ Đối với cao mềm, cao đặc dùng cao dược liệu thích hợp hoặc glycerin.

+ Đối với cao khô có thể dùng tinh bột, lactose, glucose…

+ Đối với cao lỏng để uống, thêm các chất điều hương vị như siro đơn, menthol, tinh dầu bạc hà, vanillin..

5. Bảo quản

- Để chống nấm mốc có thể sử dụng các chất bảo quản như: glycerin, acidsorbic, acid benzoic, natribenzoat, nipagin, nipazol…

- Cao thuốc được đựng trong chai lọ nút kín. Để nơi thoáng mát, khô ráo, nhiệt độ ít thay đổi.

6. Kiểm soát chất lượng

6.1 Đối với cao lỏng

- Độ tan: Phải tan hoàn toàn trong dung môi đã dùng để điều chế cao

- Độ trong, độ đồng nhất và màu sắc: Phải đúng màu sắc khi mô tả trong chuyên luận riêng, phải đồng nhất, không có ván mốc, không có cặn bã, dược liệu và vật lạ.

6.2 Đối với cao đặc, cao khô:

- Mất khối lượng do làm khô:Cao đặc không quá 20%, cao khô không quá 5%
- Độ nhiễm khuẩn đạt yêu cầu quy định.
- Định tính, định lượng hoạt chất: Theo các phương pháp được ghi trong các chuyên luận riêng.

7. Một số ví dụ cao thuốc

7.1 Cao lỏng lạc tiên

- Cao thức:

Lạc tiên (bột mịn vừa)	1000g
Ethanol 60°	vđ

- Tiến hành: Phương pháp ngâm nhỏ giọt.Dịch chiết thu được 1000g.
- Công dụng: cao lỏng lạc tiên dùng để điều chế các thuốc an thần.

7.2 Cao lỏng canhkina

- Công thức:

Vỏ canhkina (bột mịn)	1000g
Acid hydrochloric loãng	200ml
Ethanol 95°	120ml
Nước cất	vđ

Phân tích

+ Nguyên liệu: là bột vỏ canhkina có chứa hoạt chất alkaloid tồn tại dưới dạng muối acid hữu cơ ít tan trong nước.

+ Dung môi: nước HCL giúp chuyển alkaloid dạng muối hữu cơ sang muối vô cơ dễ tan hơn.

- Tiến hành: Phương pháp ngấm kiệt, thu được 100ml cao lỏng (xem DĐVN IV)
- Chế phẩm là chế phẩm trong màu đỏ nâu, vị đắng chát, có mùi thơm của Canhkina.Phải chứa ít nhất 3,5% alkaloid toàn phần.
- Công dụng: Cao lỏng canhkina được phối hợp trong các đơn thuốc có tác dụng kích thích tiêu hóa

7.3 Cao kho benladon

- Công thức:

Lá benladon (bột thô vừa)	1000g
Lá benladon bột mịn sấy khô	vđ
Ethanol 70%	vđ

- Phân tích: lá benladon có chứa hoạt chất là các alkaloid:atropine, hyoscyamin, scopolamine tan được trong ethanol70%.
- Tiến hành: Phương pháp ngâm nhỏ giọt.
- Cao khô benladon là bột màu vàng nâu, múi đặc trưng của dược liệu, vị đắng.
- Công dụng: Được dùng trong các dạng thuốc có tác dụng giảm đau, giảm ho …

7.4 Cao khô mã tiền

- Công thức:

Mã tiền bột mịn vừa	100g
Ethanol 70%	vđ
Paraffin rắn	1,5g
Lactose	vđ

Phân tích

Mã tiền: Hạt của cây mã tiền (Strychnos nux vomica L.) có các alkaloid như strychnine (chủ yếu).brucin – dể tan trong cồn.tạp chất: chất nhự, chất béo – có thể tan trong cồn.

Mã tiền là dược liệu độc bảng A, vì vậy cao khô điều chế ra phải được định lượng để đảm bảo đúng tỷ lệ hoạt chất quy định.

- Ethanol 70%: Dung môi chiết xuất vì các alkaloid dễ tan trong cồn
- Parafin rắn: dùng để loại tạp chất (chất béo, chất nhựa) trong dịch chiết.
- Lactose: Là bột trơn dùng làm chất độn để điều chỉnh hàm lượng alkaloid trong cao khô mã tiền..
- Tiến hành:

+Chiết xuất lấy dịch chiết: Chiết bằng phương pháp ngấm kiệt với ethanol 70% cho tới khi chiết hết alkaloid (nhận biết bằng thuốc thử chung của alkaloid) Lượng dung môi khoảng 6-7 lần dược liệu.

+ Cô đặc và loại tạp: Thêm 1,5 g paraffin rắn vào dịch đậm đặc và đun nóng cho paraffin tan chảy, khuấy đều.Để nguội.Xuyên thùng lớp paraffin để rót dịch chiết để loại tạp ra ngoài.

+ Làm khô và điều chỉnh hàm lượng alkaloid toàn phần: Dùng hàm lượng lactose cần điều chỉnh đã tính trước với dịch chiết đậm đặc.Sấy khô trong tủ sấy chân không ở 60^{o}C, sau đó tán mịn.

- Công dụng: Dùng làm nguyên liệu điều chế cồn mã tiền.

7.5 Cao động vật

Cao động vật được điều chế bằng cách cô đặc các dịch chiết thu được từ dược liệu động vật dùng để làm thuốc bổ hoặc để chữa bệnh.

Cao động vật được điều chế bằng cách cô đặc có dịch chiết thu được từ dược liệu động vật, dùng để làm thuốc bổ hoặc để chữa bệnh.

Cao động vật thường là cao đặc cắt thành miếng để bảo quản và sử dụng

Trong y học cổ truyền có nhiều chế phẩm cao động vật có giá trị chữa bệnh và bổ dưỡng nỗi tiếng như cao hổ cốt, cao ban long, cao gấu, cao rắn, cao trăn…

7.5.1 Kỹ thuật điều chế:

- Nguyên liệu: Nguyên liệu là các bộ phận dùng như xương (cao hổ cốt, cao khỉ), sừng (cao ban long), toàn thân (cao khỉ, cao trăn).Nguyên liệu động vật thường có mùi tanh khó chịu và dễ bị thối rữa nên cần được xử lý trước khi chiết suất.Loại bỏ những phần không cần thiết như gân, mỡ, tủy.sau đó rữa sạch phơi khô, cưa thành nhiều miếng

nhỏ.Để hạn chế mùi của nguyên liệu, xương được ủ với rượu hoặc nước gừng, nước rau cải sau đó sao vàng.

- Chiết suất: Dùng phương pháp hầm, sắc 3-4 lần, mỗi lần 12-24 giờ.Qua trình chiết suất còn là quá trình thủy phân protid hành các acid amin và thu được các muối vô cơ và hữu cơ của calci và phospho.
- Cô đặc: Cô dịch chiết đến thể chất của cao đặc.
- Đóng gói: sau khi cô xong cao được đỗ ra thành khối dầy, đều trên khai men đã bôi dầu.Để nguội cắt thành từng miếng hình chữ nhật 100g, gói giấy bong kính cho vào hợp để nơi khô mát.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ: 1 đến 31

1. Dùng chất nào sau đây để loại tạp chất là chất nhựa, chất béo có trong dịch chiết.

A. Dùng nhiệt D.Ethanol 90^o
B. Chì acetate kiềm E. Acid benzoic
C. Paraffin

2. Dùng chất nào sau đây để loại tạp và gôm, chất nhầy có trong dịch chiết.

A.Parafin D. Bột talc
B.Ete E.Chì acetate kiềm
C.Clorofom

3. Tạp chất nào sau đây tan được trong dịch chiết cồn.

A. Chất nhầy D. Gôm
B.Chất nhựa E.Tinh bột
C.Pectin.

4. Áp dụng phương pháp chiết nào khi sử dụng dung môi là cồn.

A.Ngâm lạnh D. Sắc
B.Hầm E.A và C đúng
C.Ngấm kiệt

5. Khi tiến hành cô dịch chiết phải theo các nguyên tắc sau, ngoại trừ

A. Cô ở nhiệt độ thấp.
B.Thời gian cô ngắn
C.Nhiệt độ không quá 50^oC
D.Khuấy trộn liên tục khi cô
E.Dụng cô phải có chiều sâu và bề mặt bốc hơi nhỏ

6. Dựa vào thể chất cao thuốc được chia làm 3 loại:

A B
C

7.Hai loại cao theo phương pháp chiết khác nhau :

A B

8. Nêu 4 giai đoạn trong quá trình điều chế cao thuốc

A. Chiết xuất để điều chế dịch chiết C.

B. D.

9. Nêu tá dược thường dùng để điều chỉnh hàm lượng hoạt chất trong cao khô.

A B

C.

10. Nêu 4 giai đoạn trong điều chế cao động vật.

A.Chuẩn bị nguyên liệu C.

B. D.

Trả lời đúng sau các câu từ 11 đến 22

11. Cao thuốc là sản phẩm thu được từ dịch chiết dược liệu đã được cô đặc đến thể chất nhất định.

12. Với tất cả các loại cao lỏng đều theo qui định là 1ml cao lỏng tương ứng với 1 g dược liệu.

13. Cao thuốc là chế phẩm trung gian để điều chế các dạng thuốc khác

14. Cao đặc cam thảo, cao lỏng canh kina thuộc loại cao cồn.

15. Cao lỏng thuốc phiện thuộc cao ngâm lạnh

16. Tỷ lệ hoạt chất trong cao đặc, cao khô cao hơn tỷ lệ hoạt chất trong dược liệu

17. Cao thuốc thường được sử dụng trực tiếp cho bệnh nhân.

18. Cao thuốc thường tác dụng êm dịu và toàn diện hơn hoạt chất trinh khiết tương ứng.

19. Cao ban long được điều chế từ xương.

20.Khi nấu cao xương, mỗi nước thường chiết từ 2 – 3 giờ.

21.Cao động vật thường chế dưới dạng cao lỏng

22. Cao động vật thường được điều chế bằng cách hầm nhiều lần với nước trong thời gian dài.

Chọn một trả lời đúng nhất các câu từ 23 đến

23. Cao nào là cao khô nếu hàm ẩm là:

A.< 5% D.25-30%

B,5-10 % C.20-25% E.>30%

24.Cao nào là cao đặc nếu hàm ẩm là:

A.< 5% D.25-30%

B,5-10 % C.20-25% E.>30%

25. Phương pháp chiết suất nào có nhiều ưu điểm nhất trong điều chế cao thuốc.

A.Ngâm lạnh D.Sắc

B.Hầm C.Hãm. E Ngấm kiệt

26.Ưu điểm chính của phương pháp ngấm kiệt cải tiến trong điều chế cao lỏng là:

A.Tiết kiệm dược liệu D. Thêm glycerin

B.Thêm dung môi chiết E.Thêm cao trơ

C.Thêm cao có hàm lượng hoạt chất thấp hơn

Câu 27: Nếu cao khô chứa hàm lượng hoạt chất cao hơn qui định thì phương pháp điều chỉnh tốt nhất là

A. Thêm cao khô có hàm lượng hoạt chất thấp hơn
B. Thêm cao trơ
C. Thêm lactose
D. Thêm tinh bột
E. Thêm bột bã dược liệu
F. Thêm cao trơ
G. Thêm lactose
H. Thêm tinh bột
I. Thêm bột bã dược liệu

BÀI 23. CỒN THUỐC VÀ RƯỢU THUỐC

MỤC TIÊU

– Trình bày định nghĩa cồn thuốc và rượu thuốc 1 cách chính xác.
– Kể được các thành phần của cồn thuốc và so sánh với rượu thuốc.
– Trình bày được 3 phương pháp điều chế cồn thuốc và phương pháp chung để điều chế rượu thuốc.
– Kể được 1 số tiêu chuẩn đặc trưng của cồn thuốc và rượu thuốc.
– Phân tích được qui trình điều chế của 3 loại cồn thuốc với các cách điều chế khác nhau.

NỘI DUNG

CỒN THUỐC
(Tincturae)

1. Định nghĩa

Cồn thuốc là những chế phẩm lỏng, được điều chế bằng cách ngâm chiết dược liệu thực vật, động vật hoặc hòa tan cao thuốc hay dược chất theo tỷ lệ qui định trong ethanol ở các nồng độ khác nhau (DDVN IV).

2. Phân loại

Cồn thuốc được phân loại theo nhiều cách.

2.1. Phân loại theo thành phần nguyên liệu

– Cồn thuốc đơn là cồn thuốc được điều chế từ 1 nguyên liệu.
  Ví dụ: cồn cà độc dược, cồn ô dầu, cồn cánh kiến trắng…
– Cồn thuốc kép là cồn thuốc được điều chế từ nhiều nguyên liệu khác nhau.

Ví dụ: cồn kép opi – benzoic

2.2. Phân loại theo phương pháp điều chế

– Cồn thuốc điều chế bằng phương pháp ngâm lạnh.
– Cồn thuốc điều chế bằng phương pháp ngấm kiêt.
– Cồn thuốc điều chế bằng phương pháp hòa tan.

2.3. Phân loại theo nguồn gốc dược liệu

– Cồn thuốc thảo mộc.
– Cồn thuốc động vật (cồn ban miêu, cồn rết,…)

3. Nguyên liệu

3.1. Dược liệu

Dược liệu thảo mộc như: quế, mã tiền, Cà độc dược, cánh kiến…

Dược liệu động vật như: rắn, tắc kè…

Dược liệu phải đạt các tiêu chuẩn chất lượng qui định (Dược điển hay TCCS). Cần chú ý đặc biệt tới độ ẩm, và độ ẩm làm ảnh hưởng tới nồng độ ethanol trong chế phẩm.

Dược liệu cần được phân chia đến độ mịn thích hợp tùy theo bản chất được liệu, đặc tính dung môi và phượng pháp chiết xuất.

Ví dụ:

- Dung môi chiết là cồn nồng độ thấp dùng bột dược liệu thô, cồn cao độ dùng bột dược liệu mịn.
- Phương pháp ngâm lạnh dùng bột dược liệu thô, ngấm kiệt dùng bột dược liệu thô vừa.

3.2. Bán thành phẩm

Cao động vật, cao dược liệu, tinh dầu…

4. Dung môi

Để điều chế cồn thuốc phải dùng ethanol dược dùng có nồng độ thích hợp. Tùy thuộc vào thành phần hóa học của dược liệu để chọn độ còn thích hợp.

Ví dụ:

- Ethanol 60% thường dùng cho những dược liệu không chứa tinh dầu.
- Ethanol 70% được dùng cho những dược liệu độc (chứa alcaloid, glycosid), đôi khi dùng ethanol 70% đã được acid hóa để chiết dược liệu có alcoloid.
- Ethanol 70% - 80% dùng cho những dược liệu chứa tinh dầu, nhựa … như cồn vỏ quýt.
- Ethanol 90% dùng để chiết dược liệu có những hoạt chất dễ bị phận thủy phân (cồn ô dầu) và các hoạt động chỉ tan trong ethanol cao độ (cồn gừng, cồn cánh kiến trắng)

5. Phương pháp điều chế

Về tỷ lệ dược liệu và thành phẩm DĐVN I qui định như sau:

- Đối với dược liệu thông thường, không qui định hàm lượng hoạt chất thì một phần dược liệu điều chế được 5 phần cồn thuốc
- Đối với dược liệu độc thì 1 phần dược liệu điều chế được 10 phần cồn thuốc.

Theo DĐVN IV, cồn thuốc có thể điều chế theo 3 phương pháp: Ngâm, ngâm nhỏ giọt và hòa tan.

5.1.Phương pháp ngâm (DĐVN IV)

- Cho dược liệu đã chia nhỏ vào một dụng cụ thích hợp và thêm khoảng ¾ lượng ethanol sử dụng. Đậy kín để nhiệt độ thường, ngâm từ 3 đến 10 ngày, thỉnh thoảng khuấy trộn.
- Gạn lọc thu lấy dịch chiết.
- Rửa và ép bả bằng lượng ethanol còn lại thu được dịch ép.
- Gộp dịch chiết, dịch ép, và bổ sung ethanol để thu được lượng dịch chiết quy định.
- Để lắng từ 1 đến 3 ngày, gạn, lọc lấy dịch trong.

Phương pháp ngâm áp dụng để điều chế cồn thuốc không chứa hoạt chất độc, mạnh, tan được trong cồn nhiệt độ thường như: Cồn tỏi, cồn vỏ cam, vỏ quýt, cồn gừng, cồn hồi…

5.2. Phương pháp ngấm kiệt (ngâm nhỏ giọt)

Ngấm kiệt được áp dụng để điều chế cồn thuốc từ dược liệu có hoạt chất độc mạnh và cả dược liệu thường.

- ***Đối với dược liệu độc***: dược liệu đã chia nhỏ đem ngấm kiệt với ethanol. Quá trình ngấm kiệt được tiến hành như đã trình bày ở phần phương pháp chung. Khi đã rút được 1 lượng dịch chiết bằng ¾ tổng lượng cồn thuốc qui định thì không thêm dung môi nữa. Rút hết dịch chiết và ép bã. Trộn dịch chiết với dịch ép và định lượng hoạt chất. Điều chỉnh hoạt chất theo đúng qui định.
- ***Đối với dược liệu không độc:*** cồn thuốc không bắt buộc phải định lượng hoạt chất, rút dịch chiết cho đến khi thu được 4/5 lượng cồn thuốc quy định rồi ép bã. Trộn dịch chiết với dịch ép rồi thêm ethanol vừa đủ lượng quy định (thường gấp 5 lần dược liệu).

  Ví dụ: các cồn thuốc được điều chế bằng phương pháp ngấm kiệt: cồn cà độc dược, cồn ô đầu, cồn canh ki na…

5.3. Phương pháp hòa tan

Hòa tan các cao thuốc, dược chất, tinh dầu vào ethanol có nồng độ qui định.

Trong quá trình hòa tan các cao thuốc, tủa tạo thành sau khi để lắng được loại bằng cách lọc (DĐVN IV)

Thường áp dụng phương pháp hòa tan để bào chế các cồn thuốc khi dược liệu có chứa nhiều tạp chất tan trong cồn (nhựa, chất dẻo…) như thuốc phiện, mã tiền…

5.4. Điều chế cồn thuốc kép

Khi điều chế cồn thuốc kép phải kết hợp các phương pháp kể trên. Nếu dược liệu trong cồn thuốc kép có những hoạt chất có độ tan khác nhau trng ethanol cần phải chiết từng dược liệu theo phương pháp thích hợp rồi trộn các dịch chiết với nhau.

6. Kiểm tra chất lượng bảo quản

6.1. Cảm quan

Màu sắc, mùi vị… Mỗi loại cồn thuốc có tính chất cảm quan riêng như cồn valerian có vị đắng, cồn ô đầu có vị tê.

6.2. Tỷ trọng

Tỷ trọng cồn thuốc thường thay đổi trong khoảng 0,87 – 0,98.

6.3. Hàm lượng ethanol

Để xác định nồng độ ethanol của cồn thuốc người ta dùng phương pháp cất cồn ra khỏi cồn thuốc, đo tỷ trọng của ethanol đã cất được, rồi tính ra tỷ lệ ethanol có trong cồn thuốc.

DĐVN IV qui định dùng phương pháp sắc ký khí để xác định nồng độ ethanol trong chế phẩm

6.4. Xác định hệ số vẩn đục

Hệ số vẩn đục được qui định ở một số cồn thuốc. Hệ số vẩn đục là số ml nước cho vào 10ml cồn thuốc để xuất hiện tủa đục. Ví dụ hệ số vẩn đục của cồn cánh kiến là 1 – 2, của valerian là 3, của cồn canh ki na là 5 – 6.

6.5. Xác định cắn khô sau khi bay hơi

Một số cồn thuốc không biết rõ hoạt chất thì tỷ lệ cắn khô côi như là một tiêu chuẩn định lượng

Cách xác định cắn khô: Lấy 5 ml cồn thuốc, bốc hơi đến khô, sấy ở 100 – 105^0C trong 3 giờ, để nguội trong bình hút ẩm, cân tính khối lượng % hay số gam cắn trong 1 lít chế phẩm.

Ví dụ cồn quế phải đạt tỷ lệ cắn sau khi bay hơi là 1,5 – 2%.

6.6. Định tính và định lượng hoạt chất

Định tính và định lượng hoạt chất tuân theo các quy định trong các chuyên luận riêng.

Phải xác định hàm lượng hoạt chất đối với cồn thuốc độc. Dùng các phản ứng đặc hiệu để định tính hoạt chất tùy theo từng loại hoạt chất có trong cồn thuốc. Một số dược điển còn qui định định lượng hoạt tính sinh học của 1 số cồn thuốc như cồn aconit, cồn thuốc chứa glycosid trợ tim…

Ngoài các phương pháp chính thức ghi trong dược điển, người ta thường dùng phương pháp cấp tốc để xác định giới hạn tỷ lệ alcaloid trong cồn thuốc (phương pháp Debreuille)

6.7. Bảo quản

DĐVN IV qui định bảo quản cồn thuốc trong bao bì kín, để chổ mát, tránh ánh sáng, nhằm ngăn chặn các tác nhân làm biến màu, biến mùi, giảm hàm lượng hoạt chất và giảm nồng độ ethanol.

Đối với một số cồn thuốc qui định bắt buộc phải kiểm tra định kỳ hàm lượng hoạt chất

7. Một số ví dụ điều chế cồn thuốc

7.1. Cồn thuốc điều chế bằng phương pháp ngâm lạnh.

7.1.1. Cồn cánh kiến trắng (DĐVN I)

- ***Công thức***

  Cánh kiến trắng tán mịn 200g

  Cồn 90% v.đ.

- ***Điều chế***

  Lấy một bình kín. Nhâm cánh kiến trắng với 1000g cồn, ngâm trong 10 ngày, thỉnh thoảng lắc. Gạn lấy dịch ngâm. Để lắng 24h. Lọc, thêm cồn vừa đủ qua phễu lọc để được 1000ml cồn thuốc. Đóng chai, nút kín, để chổ mát, tránh ánh sáng.

- ***Tính chất***

  Dung dịch màu nâu hay nâu đỏ, mùi thơm cánh kiến trắng có phản ứng acid, cho tủa đục lờ khi thêm nước, hàm lượng cồn tối thiểu là 75%. Tỷ lệ cắn khô 8 – 10%.

7.1.2. Cồn vỏ quýt

- ***Công thức***

  Vỏ quýt 200g

  Cồn 70% v.đ.

– ***Điều chế***

+ Phương pháp chiết theo DĐVN I là ngâm với cồn 70%, để cuối cùng điều chỉnh cho vừa đủ để được 1000ml cồn thuốc.
+ DĐ Hungary V cồn vỏ quýt được điều chế bằng phương pháp ngấm kiệt

– ***Tính chất***

+ Dung dịch cồn vỏ quýt có màu vàng, mùi vỏ quýt hoặc vỏ cam,…, cho tủa đục lờ khi thêm cùng thể tích nước.

7.2. Cồn thuốc điều chế bằng phương pháp ngấm kiệt

7.2.1. Cồn aconit (DĐVN I)

– ***Công thức***

Aconit (bột mịn vừa)	100g
Ethanol 90%	v.đ.

– ***Điều chế***

Ngâm nhỏ giọt bột ô đầu (aconit) với cồn 90% để cuối cùng rút được khoảng 800g dịch chiết. Định lượng ancaloid toàn phần và điều chỉnh để thu được cồn thuốc chứa 0,050% ancaloid toàn phần bằng cách thêm cồn 90%

– ***Tính chất***

+ Dung dịch cồn aconit có màu nâu, vị đắng và gây cảm giác tê như kiến cắn trên đầu lưỡi.
+ Cồn ô đầu phải chứa ít nhất 0,045% và nhiều nhất 0,055% alcaloid toàn phần tính theo aconitin. DĐVN I còn qui định phải xác định liều độc DL_{50} vì hàm lượng alcaloid có độc tính cao nhất trong các alcaloid của ô đầu.

7.2.2. Cồn canhkina (DĐ Pháp 1949)

– ***Công thức***

Bột vỏ canhkina	200g
Ethanol 60%	v.đ.

– ***Điều chế***

+ Ngâm kiệt bột vỏ canhkina với cồn 60% cho tới khi rút được khoảng 800g dịch chiết. Ép bã lấy dịch chiết, thêm cồn 60% để được 1000ml cồn thuốc. Để lắng ở chổ mát 48h. Lọc lấy dịch trong.
+ Một số dược điển còn thêm 10% glycerin để ổn định cồn canhkina, làm giảm quá trình thủy phân alcaloid và tăng độ tan của tanin.

7.3. Cồn thuốc điều chế bằng phương pháp hòa tan

7.3.1. Cồn mã tiền

– ***Công thức***

Cao khô mã tiền	0,17g
Ethanol 70%	v.đ.1000ml

– ***Điều chế***

+ Hòa tan cao khô mã tiền trong cồn 70%. Để chỗ mát 48h. Lọc. Thêm cồn 70% cho đến khi vừa đủ 1000ml.

– ***Tính chất:*** cồn mã tiền trong suốt, màu vàng nau, vị đắng.

7.3.2. Cồn thuốc kép opi-benzoic (Elixir paregoic)

– ***Công thức***

Cồn opi	5ml
Acid benzoic	0,5g
Long não	0,2g
Tinh dầu hồi	0,5ml
Ethanol 60%	v.đ 100 ml

– ***Điều chế***

+ Hòa tan acid benzoic, long não và tinh dầu hồi trong 70ml cồn 60%. Thêm cồn opi rồi cồn 60% cho đến khi vừa đủ 100 ml. Trộn đều. Để chỗ mát 48h. Lọc.

– ***Tính chất***

+ Cồn kép opi-benzoic màu nâu, mùi long não và tiểu hồi, vị đặc biệt. Có phản ứng acid, chứa 0,05% morphin (cồn oip đơn chứa 1% morphin).
+ Cồn kép opi-benzoic là thuốc độc bảng A gây nghiện. Có thể được dùng để pha chế theo đơn hoặc dùng trực tiếp với liều 4-5ml một lần để trị tiêu chảy.

– ***Chú ý***: không dùng quá 7 ngày và không dùng cho trẻ em dưới 2 tuổi.

RƯỢU THUỐC

1. Định nghĩa và đặc điểm

Theo DĐVN IV, rượu thuốc là dạng thuốc lỏng có mùi thơm và vị ngọt, điều chế bằng cách ngâm dược liệu thực vật hay động vật (đã chế biến) trong rượu hoặc ethanol loãng một thời gian nhất định (tuy theo quy định của từng công thức) rồi gạn lấy rượu thuốc. Hàm lượng ethanol trong rượu thuốc không quá 45%.Thành phần điều chế rượu thuốc bao gồm dược liệu, dung môi và các chất phụ dùng để điều hương, điều vị, tạo màu…

Khác với cồn thuốc, rượu thuốc là các chế phẩm dùng để chữa bệnh hay bồi bổ cơ thể.

1.1 Dược liệu

1.1.1 Dược liệu thực vật

Thường là các dược liệu chữa bệnh mãn tính (phong tấp, bồi dưỡng cơ thể…) như hà thủ ô, nhâm sâm, ngũ gia bì, tràn bì…

1.1.2 Dược liệu động vật

Thường dùng là rắn, tắc kè, hổ cốt…

Trong thành phần của rượu thuốc có khi chỉ có một dược liệu (rượu đơn) như rượu rết, rượu mơ…, nhưng thường là nhiều loại dược liệu kết hợp cả thực vật vơi động vật như rượu hổ cốt gi trong dược điển Trung Quốc kết hợp giữa xương hổ với gần 50 dược liệu thực vật khác nhau.

1.2 Dung môi

Dung môi thường dùng là rượu được điều chế từ lúa gạo có độ cồn từ 30-40%. Ngày nay người ta có thể dùng ethanol dược dụng để chiết xuất và điều chế rượu thuốc. Theo y học cổ truyền rượu cnf có tác dụng dược lý riêng như: đẫn thuốc, hành huyết, tiêu ứ, giảm đau và tăng cường hấp thu thuốc.

1.3 Các chất phụ

Các chất phụ bao gồm các chất điều vị, cất điều hương, chất tạo màu…

- **Chất điều vị:** chất điều vị thường dùng là đường saccharose (chế thành siro đơn) có vị ngọt, tạo độ nhớt cao để ổn định rượu thuốc, hạn chế sự bay hơi rượu, hạn chế sự lắng cặn và hạn chế quá trình oxy hóa hoạt chất.
- **Chất điều hương:** Chất điều hương thường dùng là các tinh dầu thơm có tác dụng kích thích tiêu hóa.
- **Chất tạo màu:** Chất tọa màu làm cho rượu thuốc có màu đẹp dặc trưng, thường chất màu có sẵn trong dược liệu (huyết giác, tô mộc…), có khi dùng caramen hay màu thực phẩm.

2. Phương pháp điều chế

Điều chế rượu thuốc gồm 2 giai đoạn là điều chế dịch chiết và pha rượu

2.1 Điều chế dịch chiết xuất(chiết xuất)

2.1.1. Chuẩn bị dược liệu và dung môi

Dược liệu thường được bào thái nhỏ hay thành phiến mỏng tùy theo bản chất và phương pháp chiết. Dược liệu có thể đươc sao tẩm trước khi chiết xuất.
Dung môi là rượu hay ethanol 40%-60%. Dược liệu động vật thường dùng ethanol có nồng độ trên 40% để vừa chiết xuất vừa tránh cho nguyên liệu khỏi bị thối rữa. Dược liệu thảo mộc tùy theo bản chất mà chiết với ethanol có nồng độ thích hợp.

2.1.2. Phương pháp chiết xuất

Thường sử dụng phương pháp ngâm hoặc ngâm phân doạn để chiết xuất.
Dược liệu tảo mộc ngâm ít nhất là 7 ngày. Dược liệu động vật thời gian ngâm lâu hơn, khoang trên 20 ngày, có khi tới 3 tháng. Khi ngâm phải đậy kín để ở chổ khô mát hoặc ngâm hạ thổ.
Ngâm nóng ít khi sử dụng vì rượu dễ gây bay hơi, phải có thiết bị đun hoàn lưu.
Ngấm kiệt cũng có khi được sử dụng để chiết kiệt hoạt chất nhất là các dược liệu quý hiếm.
Khi điều chế rượu thuốc từ các thang thuốc, có thành phần dược liệu đa dạng, bản chất của các dược liệu khác nhau cho nên phải chiết riêng một số dược liệu
để lấy được tối đa hoạt chất.

2.2.Pha rượu

Phối hợp các dịch chiết, chất màu, chất điều vị và nước chín để điều chỉnh thành phẩm có độ rượu và mùi vị thích hợp (độ rượu khi chiết xuất là *40%-50% nhưng độ rượu của thành phẩm thường khoảng 20-30%*).
Khi pha rượu thường xảy ra các hiện tượng hóa lý phức tạp như thay đổi pH, độ cồn, nhiệt độ, phản ứng hóa học giữa các thành phần…, ảnh hưởng đến chất lượng của rượu thuốc như tạo tủa, biến màu…
Khi pha rượu nên tiến hành theo nguyên tắc sau:

- Các dịch chiết có thành phần và độ cồn gần giống nhau được phối hợp trước với các chất trung gian hòa tan, các chất ổn định (siro đơn, glycerin…).
- Phối hợp siro đơn với dịch chiết thứ nhất. Thêm từ từ các dịch chiết còn lại. Dùng nước cất dun sôi để nguội để điều chỉnh đến độ rượu quy định.

3. Kiểm nghiệm chất lượng và bảo quản

3.1. Kiểm nghiệm

– *Cảm quan*: Màu sắc, mùi vị, độ trong, độ đồng nhất…, rượu phải trong, đồng nhất, không có cặn bã dược liệu và tạp chất lạ.
– *Hàm lượng ethanol:* phải đạt yêu cầu quy định.
– *Tỷ trọng*: Phải đạt yêu cầu quy định.
– *Độ lắng cặn*: Phải đạt yêu cầu quy định.
– *Định tính, định lượng và các chỉ tiêu khác:* Phải đạt yêu cầu quy định trong các chuyên luận riêng.

3.2. Bảo quản

Rượu thuốc được đựng trong chai lọ kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

4. Một số ví dụ về rượu thuốc

4.1. Rượu bổ Ngũ gia bì

- Công thức

Ngũ gia bì ....124 g
Thổ phục linh...62 g
Trần bì ....6 g
Đường saccharose...170 g
Cồn 45% ....v.đ
Nước .... v.đ 1000ml để có độ rượu 30%

-Điều chế:

+Tính lượng cồn 45% vừa đủ để làm dung môi chiết xuất.

+Đường điều chế thành siro đơn.

+Nước đun sôi, để nguội.

+Dược liệu thái phiến, sao vàng. Làm ẩm kỹ với cồn 45% trong 1-2 giờ (ủ kín). Ngâm lần đầu với thời gian 7 ngày. Thỉnh thoảng khuấy trộn. Sauddos chiết lấy dịch chiết một. Bã còn lại ngâm thêm 2-3 ngày nữa rồi thu lấy chiết dịch hai.

+Phối hợp dịch chiết một với siro đơn. Thêm dần dịch chiết 2hai và thêm dần nước có vừa đủ 1000ml.

+Thành phẩm có độ cồn khoản 30%.Khuấy trộn đều. Để lặng vài ngày. Lọc trong. Đóng chai 250ml.

-Công dụng:

+Làm thuốc bổ, kích thích tiêu hóa, chữa chân tay tê mõi

+Uống 2 lần/ngày, mỗi lần một ly nhỏ (25-30 ml) trước bữa ăn hay trước khi đi ngủ.

4.2. Rượu rắn

-Công thức

Rắn hổ mang (*Naja naja hay Agkistrodon*)..... 1 con
Rắn Cạp nong (*Bungarus fasiatus*) .... 1 con
Rắn ráo (Zamení mucosus)............................. 1 con
Kê huyết đằng.. 120 g
Thiên niên kiện .... 80 g
Ngũ gia bì .... 80 g
Hà thủ ô đỏ .... 80 g
Trần bì .... 30 g
Tiểu hồi.. 30 g
Đường .... 660 g
Ethanol 60% và ethanol 40% ....v.đ 10 lít

- Điều chế

Rắn lột da bỏ đầu, ruột và lấy riêng mật, cắt thành từng đoạn, tẩm với gừng và rượu, sấy kho hoặc ngâm ngay.sau đó ngâm với trần bì, tiểu hồi trong 3-4lits ethanol 60% trong 100 ngày. Khuấy hàng ngày rồi gạn, ép, lọc. Các dược liệu khác

sao vàng, làm thành bột thô, ngâm với 5 lít ethanol 40% trong khoảng 10 ngày. Pha rượu vừa đủ 10 lit thành phẩm.

- Công dụng:

Dùng trong trường hợp đau nhứt xương, chân tay tê mỏi, bán thân bất toại.Uống 15-20ml mỗi ngày, trước khi đi ngủ.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Trả lời ngắn các câu từ 1 đến 8

Câu 1: Theo phương pháp bào chế cồn thuốc được chia làm 3 loại

A. C.

B.

Câu 2: Hai cồn thuốc được điều chế bằng phương pháp ngâm lạnh là (DĐVN I)

A. B.

Câu 3: Hai cồn thuốc điều chế bằng phương pháp ngấm kiệt đã nên trong tài liệu học tập

A. B.

Câu 4: Hai cồn thuốc điều chế bằng phương pháp hòa tan cao thuốc trong cồn

A. B.

Câu 5: Hai cồn thuốc có nguồn gốc động vật

A. B.

Câu 6: Ba thành phần dùng để điều chế rượu thuốc là

A. Dược liệu C.

B.

Câu 7: Ba loại chất phụ dùng để điều chế rượu thuốc

A. C.

B.

Câu 8: Nêu 2 giai đoạn chính để điều chế rượu thuốc

A. B.

Trả lời đúng sai các câu từ 9 đến 29

Câu 9: Trong quá trình điều chế cồn thuốc không có giai đoạn cô bốc hơi dung môi

Câu 10: Điều chế cồn thuốc cần giai đoạn loại tạp

Câu 11: Cồn thuốc điều chế bằng phương pháp hòa tan cao thuốc trong cồn ít tạp chất hơn phương pháp chiết trực tiếp.

Câu 12: Cố thể dùng phương pháp ngâm lạnh để điều chế cồn thuốc từ dược liệu độc mạnh

Câu 13: Phương pháp ngâm nhỏ giọt được dùng để điều chế công thuốc từ dược liệu độc mạnh và dược liệu thường

Câu 14: Có thể xác đinh cồn trong rượu thuốc bằng cồn kế hoặc tỉ trọng kết

Câu 15: Có thể điều chế cồn từ phương pháp chiết xuất trực tiếp với dược liệu có nhiều tạp chất tan trong cồn

Câu 16: Cồn thuốc giống rượu thuốc ở chỗ đều chứa thành phần cồn etylic

Câu 17: Cồn thuốc có thể dùng trực tiếp theo giọt
Câu 18: Rượu thuốc là chế phẩm trung gian để pha các dạng thuốc khác nhau
Câu 19: Cồn thuốc có thể là chế phẩm trung gian để pha các dạng thuốc khác nhau
Câu 20: Xác định hàm lượng cồn trong rượu thuốc bằng phương pháp cất cồn
Câu 21: Thành phần dược liệu trong rượu thuốc thường có nhiều dược liệu
Câu 22: Rượu Ngũ gia bì là rượu thuốc chỉ có một dược liệu là ngũ gia bì
Câu 23: Rượu rắn là rượu thuốc chỉ có dược liệu động vật
Câu 24: Rượu thuốc thường được dùng với liều khoảng 20-30 ml một lần (một ly nhỏ)
Câu 25: Dược liệu đưa chế cồn thuốc phải đạt độ ẩm quy định
Câu 26: Dược liệu đưa chế cồn thuốc, nếu độ ẩm quá cao sẽ bị mốc khi ngâm lạnh
Câu 27: Tất cả dược liệu đưa chế cồn thuốc đều phải xác định hàm lượng hoạt chất
Câu 28: Ethanol dùng điều chế cồn thuốc là loại ethanol đạt tiêu chuẩn công nghiệp
Câu 29: Cồn thuốc điều chế bằng phương pháp hòa tan khó bảo quản hơn cồn thuốc điều chế bằng phương pháp chiết xuất
Câu 30: Trong rượu thuốc, rượu cũng là thành phần có tác dụng dược lý
Câu 31: Rượu thuốc rất ổn định trong quá trình bảo quản

Chọn một trả lời đúng cho các câu từ 32 đến 41

Câu 32: Cồn thuốc nào được điều chế bằng phương pháp ngâm
A. Cánh kiến trắng
B. Mã tiền
C. Ô đầu
D. Opi
E. Benladon

Câu 33: Cồn thuốc nào được điều chế bằng phương páp hòa tan
A. Cánh kiến trắng
B. Mã tiền
C. Ô đầu
D. Opi
E. B và D đúng

Câu 34: Cồn thuốc được điều chế bằng phương pháp ngấm kiệt
A. Cồn canh kina
B. Mã tiền
C. Opi - benzoic
D. Belladon
E. B và D đúng

Câu 35: Cồn thuocs nào điều chế bằng cồn 90^0
A. Cồn cánh kiến trắng
B. Cồn ô đầu
C. Cồn vỏ quýt
D. Cồn cà độc dược
E. A và B đúng

Câu 36: Cồn thuốc nào điều chế bằng cồn 70^0
A. Cồn tỏi
B. Cồn gừng
C. Cồn Belladon
D. Cồn bồ kết
E. Cồn canh kina

Câu 37: Cồn thuốc nào điều chế bằng cồn 60^0

A. Cồn cà độc dược

B. Cồn ô đầu

C. Cồn canh kina

D.Cồn vỏ quít

E. Còn Opi

Câu 38: Cồn thuốc nào cho lượng cồn thuốc gấp 5 lần dược liệu

A. Cồn Belladon

B. Cồn ô đầu

C. Các cồn thuốc từ dược liệu không độc mạnh

D. Cồn Opi

E. Cồn cà độc dược

Câu 39: Cồn thuốc nào có thể uống trực tiếp dể điều trị tiêu chảy

A. Cồn Belladon

B. Cồn cánh kiến trắng

C. Cồn cà độc dược

D. Cồn mã tiền

E. Cồn Opi - benzoic

Câu 40: Dung môi để điều chế rượu thuốc thường có độ cồn là

A. 70^0 - 80^0

B. 80^0 - 90^0

C. 40^0 - 60^0

D. 20^0 - 40^0

E. 10^0 - 20^0

Câu 41: Độ cồn của thành phẩm rượu thuốc thường trong khoảng

A. 60^0 - 70^0

B. 50^0 - 60^0

C. 40^0 - 50^0

D. 30^0 - 40^0

E. 20^0 - 30^0

BÀI 24. THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC
(Good Manufacturing Practice GMP)

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được ý nghĩa và mục tiêu của Thực hành tốt sản xuất thuốc.
2. Nêu được các khái niệm chung và nội dung cơ bản của Thực hành tốt sản xuất thuốc.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Khái niệm

Thuốc là Một loại hàng hoá đặc biệt bởi vì liên quan trực tiếp đến sức khoẻ con người. Nếu thuốc không đảm bảo chất lượng sẽ:

- Không đạt được mục tiêu phòng, chữa bệnh.
- Không an toàn cho người sử dụng.
- Thiệt hại về kinh tế cho khách hàng.
- Thiệt hại về kinh tế và mất uy tín của công ty (xí nghiệp, nhà sản xuất).

Nhằm đảm bảo chất lượng thuốc sản xuất trên toàn thế giới, Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo các nước thực hiện theo "Thực hành tốt sản xuất thuốc" viết tắt là GMP, nguyên gốc: Good Manufacturing Practice.

1.2. Mục tiêu của "Thực hành tốt sản xuất thuốc"

Sản xuất được sản phẩm thuốc dùng để phòng, điều trị và chuẩn đoán bệnh cho người, đạt 3 tiêu chuẩn:

- Tinh khiết: lý học, hoá học và vi sinh vật.
- An toàn: đối với người sử dụng và môi trường.
- Hiệu quả: về điều trị và kinh tế.

1.3. Giới thiệu về GMP

- Có thể coi GMP là một hệ thống những nguyên tắc hay hướng dẫn nhằm đảm bảo tất cả các sản phẩm đều được sản xuất và kiểm soát chất lượng một cách đồng nhất theo các tiêu chuẩn về chất lượng.
- Văn bản dự thảo đầu tiên của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) về "Thực hành tốt sản xuất thuốc" (WHO Good Manufacturing Practice Guidelines) ban hành năm 1967. Sửa đổi năm 1975 và 1992. Từ đó đến nay, tuy không được sửa đổi nhưng tiếp tục ban hành nhiều văn bản hướng dẫn bổ sung về một số vấn đề có liên quan.
- "Hướng dẫn thực hành tốt sản xuất thuốc" của khối ASEAN (ASEAN Good Manufacturing Practice Guidelines) được triển khai lần đầu tiên vào năm 1984, được sửa lại vào vào năm 1988. Lần xuất bản thứ 2 bao gồm 10 chương như hiện nay. Lần xuất bản thứ 3, năm 1996 có bổ sung một số phụ lục và một số phần mới như sản xuất theo hợp đồng…

1.4. Quá trình thực hiện GMP ở nước ta

Để nâng cao chất lượng thuốc sản xuất trong nước, chuẩn bị hội nhập vào khu vực Đông Nam Á, để thực hiện được mục tiêu cơ bản của Chính sách quốc gia về thuốc của Việt Nam, Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành Quyết định số 1516/BYT-QĐ ngày 09/09/1996 về việc triển khai áp dụng các nguyên tắc, tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất thuốc" của Hiệp hội các nước Đông Nam Á (GMP ASEAN) ở tất cả các cơ sở sản xuất thuốc tân dược và Thông tư số 12/BYT-TT ngày 12/09/1996 hướng dẫn thực hiện quyết định trên.

Để tiến tới nền kinh tế toàn cầu, hoà hợp với tiêu chuẩn quốc tế về "Thực hành tốt sản xuất thuốc" và thúc đẩy việc xuất khẩu, hợp tác với các nước trên thế giới, Bộ trưởng Bộ Y tế đã ban hành Quyết định số 3886/2004/BYT-QĐ ngày 03/11/2004 về việc triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất thuốc" theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (Good Manufacturing Practice Guidelines, Recommended by World Health Oraganization), viết tắt là GMP-WHO.

Ngày 05/07/2005, Bộ trưởng Bộ Y tế đã ban hành Quyết định số 19/2005/BYT-QĐ "Về việc điều chỉnh kế hoạch triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất thuốc" theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới. Trong đó ghi rõ lộ trình phải thực hiện đối với các cơ sở sản xuất thuốc trong cả nước:

- Khuyến khích các cơ sở triển khai áp dụng nguyên tắc, tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất thuốc" theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (GMP-WHO).
- Các cơ sở sản xuất thuốc tân dược xây dựng mới phải đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất thuốc" ASEAN hoặc WHO.
- Đến hết ngày 31/12/2005, tất cả các cơ sở sản xuất thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc có kháng sinh nhóm beta-lactam phải đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP-ASEAN hoặc GMP-WHO.
- Đến hết ngày 31/12/2006, tất cả các cơ sở sản xuất thuốc tân dược phải đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP-ASEAN .
- Đến hết ngày 31/12/2008, tất cả các cơ sở đã được phép sản xuất thuốc tân dược phải đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn hoặc GMP-WHO.
- Đến hết ngày 31/12/2010, tất cả các cơ sở sản xuất thuốc từ dược liệu phải đạt nguyên tắc, tiêu chuẩn GMP-WHO.

Ngày 19/07/2005, Bộ trưởng Bộ Y tế đã ban hành thông tư số 19/2005/TT-BYT hướng dẫn trình tự, thủ tục và thẩm quyền cấp giấy chứng nhận cho các cơ sở đạt tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất vacxin và sinh phẩm y tế", kèm theo Quyết định số 5405/2002/BYT-QĐ, ngày 31/12/2002.

1.5. Một số thuận lợi và khó khăn khi triển khai thực hiện GMP ở nước ta

1.5.1 Thuận lợi

- Có thể học tập kinh nghiệm triển khai GMP và tăng cường sự hỗ trợ của các nước trong khu vực và trên thế giới.

- Thuốc sản xuất trong nước mới chỉ đáp ứng được khoảng 40% tính theo giá trị tiền, còn lại phải nhập ngoại.
- Đã có nhiều cán bộ cơ sở và trung ương được huấn luyện, đào tạo về GMP ở trong nước cũng như ở nước ngoài.
- Đã có một số cơ sở đầu tư để xây dựng nhà máy theo tiêu chuẩn GMP, vì vậy có thể học tập, rút kinh nghiệm cho những cơ sở tiến hành sau.
- Đã có định hướng phát triển ngành công nghiệp dược Việt Nam đến năm 2015, trong đó ghi rõ mục tiêu chung: phát triển ngành dược thành một ngành kinh tế kỹ thuật theo hướng công nghiệp hoá, hiện đại hoá, chủ động hội nhập khu vực và thế giới, nhằm đảm bảo cung ứng thuốc thường xuyên có chất lượng, bảo đảm sử dụng thuốc hợp lý và an toàn, phục vụ sự nghiệp chăm sóc và bảo vệ sức khoẻ nhân dân.
- Luật dược đã ban hành, trong đó ghi rõ: Phát triển ngành dược thành một ngành kinh tế kỹ thuật mũi nhọn, ưu tiên phát triển công nghiệp dược.

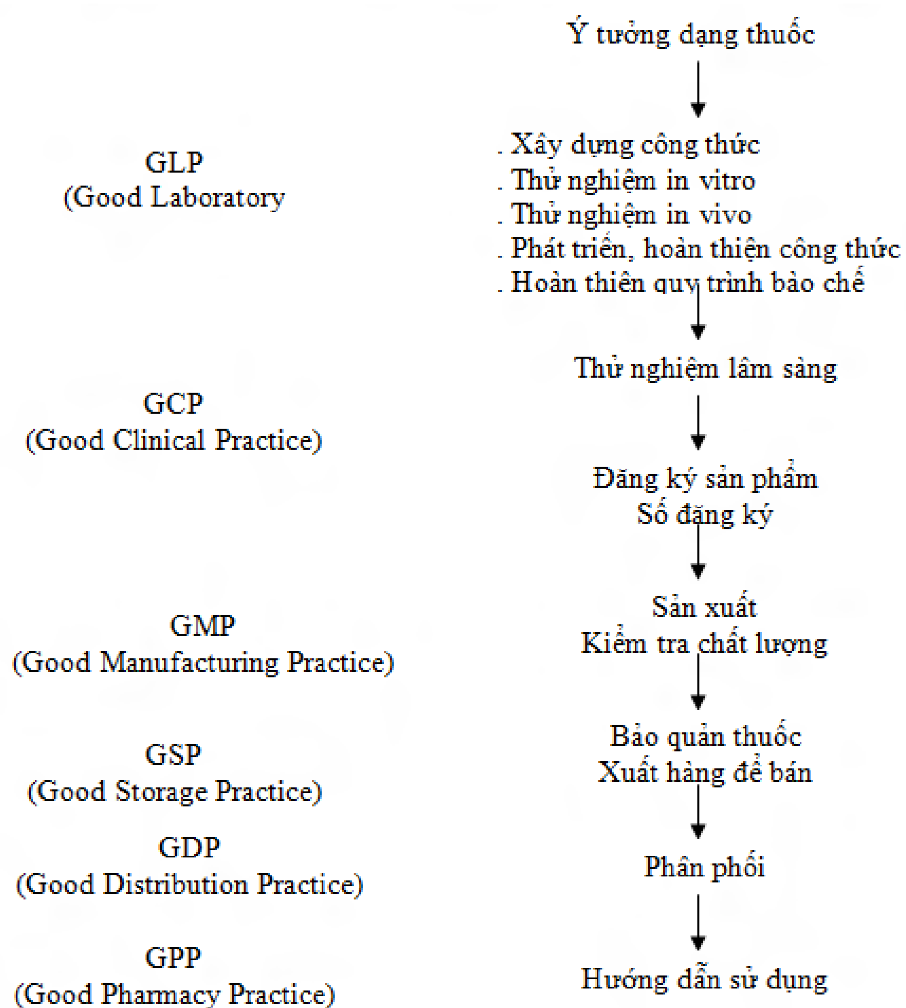
1.5.2 Khó khăn

- Triển khai GMP còn mới, bỡ ngỡ, nhất là đối với các cơ sở chuyên kinh doanh, chưa có kinh nghiệm trong sản xuất.
- Các cán bộ và chuyên gia trong ngành còn lúng túng trong việc thiết kế, xây dựng nhà xưởng theo GMP.
- Triển khai GMP đòi hỏi kinh phí lớn.
- Tư duy sản xuất nhỏ, lạc hậu không thích hợp với GMP do đó phải đào tạo huấn luyện cẩn thận.
- Nền kinh tế chung còn chưa phát triển, thu nhập thấp, chưa thích hợp với các sản phẩm giá thành cao.

1.6. Vị trí của GMP trong hệ thống đảm bảo chất lượng thuốc

Một sản phẩm thuốc được sản xuất để phục vụ cho mục tiêu phòng, chữa và chẩn đoán bệnh phải trải qua nhiều giai đoạn nghiên cứu, phát triển. Sau khi sản xuất sản phẩm cần phải được bảo quản, tồn trữ tốt: phân phối hợp lý, đúng đối tượng và đặc biệt phải hướng dẫn sử dụng đúng cho người dùng thuốc. Công tác đảm bảo chất lượng được tiến hành và coi trọng trong tất cả các giai đoạn, từ thiết kế dạng thuốc, công thức, quy trình sản xuất, cho đến sản xuất, kiểm tra chất lượng, bảo quản, phân phối và hướng dẫn sử dụng.

Có thể khái quát vai trò, vị trí của GMP trong hệ thống đảm bảo chất lượng thuốc ở sơ đồ sau:


Ý tưởng dạng thuốc
GLP
(Good Laboratory
. Xây dựng công thức
. Thử nghiệm in vitro
. Thử nghiệm in vivo
. Phát triển, hoàn thiện công thức
. Hoàn thiện quy trình bào chế
GCP
(Good Clinical Practice)
Thử nghiệm lâm sàng
Đăng ký sản phẩm
Số đăng ký
GMP
(Good Manufacturing Practice)
Sản xuất
Kiểm tra chất lượng
GSP
(Good Storage Practice)
Bảo quản thuốc
Xuất hàng để bán
GDP
(Good Distribution Practice)
Phân phối
GPP
(Good Pharmacy Practice)
Hướng dẫn sử dụng

1.7. Lợi ích của thực hiện GMP

Nếu không sản xuất theo GMP, có thể gặp nhiều sai sót, sản phẩm bị thu hồi. Việc phát hiện sai sót và xử lý sản phẩm thu hồi sẽ rất tốn kém, còn hơn cả xây dựng, thực hiện GMP. Mặt khác, thực hiện GMP giúp mở rộng hơn cơ hội xuất khẩu dược phẩm bởi bì các nước trên thế giới chỉ cho phép nhập khẩu và bán các sản phẩm thuốc được sản xuất theo tiêu chuẩn WHO-GMP.

Nhằm mục đích khuyến khích các cơ sở sản xuất tích cực đầu tư, thực hiện GMP, Bộ y tế đã có Công văn số 284/QLD, ngày 14/1/1998, bao gồm một số nội dung:

- Được phép in thêm dòng chữ: xí nghiệp đạt tiêu chuẩn "Thực hành tốt sản xuất thuốc" GMP trên nhãn thuốc.
- Được tạo điều kiện thuận lợi để sản xuất hàng xuất khẩu.
- Được hợp tác sản xuất và nhượng quyền đối với một số sản phẩm của các nhà sản xuất dược phẩm lớn, có uy tín trên thế giới.
- Được ưu tiên khi tham gia các chương trình đấu thầu quốc gia và quốc tế để cung cấp thuốc cho các chương trình Y tế quốc gia.
- Được ưu tiên cung ứng thuốc thiết yếu cho các bệnh viện.
- Được ưu tiên cấp số đăng ký sản xuất kể cả sản phẩm thuộc danh mục các hoạt chất hạn chế cấp số đăng ký.

2. NỘI DUNG CƠ BẢN CỦA THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC (WHO-GMP)

2.1. Một số khái niệm

- Hoạt chất dược dụng (API, active pharemaceutical ingredien): đơn chất hay hợp chất sử dụng trong một dạng thuốc giữ vai trò là thành phần hoạt tính (điều trị phòng và chẩn đoán bệnh).
- Chốt gió (airlock): một không gian khép kín, giới hạn bởi 2 hay nhiều cửa đi, nằm giữa hai hay nhiều luồng (thuộc các cấp sạch khác nhau), nhằm mục đích kiểm soát luồng không khí giữa các khu vực. Chốt gió được thiết kế dùng cho người hay nguyên vật liệu, thiết bị.
- Lô (lot hoặc bach): một lượng nguyên liệu ban đầu, nguyên liệu bao gói hoặc sản phẩm thuốc được bài chế trong một chu kỳ sản xuất đã định trước và theo một trình tự nhất định, hoàn toàn đồng nhất về chất lượng.
- Số lô (bach numbet hoặc lot number): ký hiệu bằng số hoặc chữ hoặc kết hợp để nhận dạng duy nhất một lô sản phẩm, được ghi trên nhãn, trong hồ sơ lô, trên phiếu kiểm nghiệm. Số lô giúp ta tra cứu lịch sử đầy đủ của một lô sản phẩm bao gồm các công đoạn của quá trình sản xuất, kiểm tra và phân phối lô sản phẩm đó.
- Hồ sơ lô (batch records): tất cả tài liệu liên quan đến sản xuất một lo bán thành phẩm hoặc thành phẩm, thể hiện lịch sử, chất lượng của mỗi lô sản phẩm.

- Nhiễm chéo (cross-contaminatin): việc nhiễm nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian hay thành phẩm này sang nguyên liệu hoặc sản phẩm khác trong quá trình sản xuất.
- Công thức gốc (master formula): một tài liệu hay bộ tài liệu chỉ rõ nguyên liệu ban đầu, khối lượng, bao bì, các quy trình thao tác chuẩn (SOP) để sản xuất ra một lượng xác định thành phẩm, trong đó có mô tả đầy đủ thông số trong quá trình sản xuất cũng như kiểm tra trong quá trình sản xuất IPC (Integrated Process Control).
- Hồ sơ gốc (master record): một tài liệu hay bộ tài liệu dùng làm bản gốc cho hồ sơ lô (hồ sơ lô trắng).
- Phục hồi (recovery): việc đưa một phần hay toàn bộ lô sản xuất trước đó có chất lượng đạt quy định.
- Chế biến lại (reprecessing): đưa một phần hay toàn bộ lô/mẻ thuốc đang trong quá trình sản xuất, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm của một lô/mẻ đơn lẻ trở lại bước sản xuất trước đó trong quá trình sản xuất đã được thẩm định do không đáp ứng được tiêu chuẩn chất lượng.
- Tái chế (reworking): sản xuất lại một sản phẩm đang bào chế, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm của một lô/mẻ đơn lẻ không đạt tiêu chuẩn chất lượng theo một quy trình sản xuất khác.
- Nguyên liệu bao gói (packaging material): nguyên vật liệu, kể cả vật liệu có in ấn, sử dụng trong đóng gói dược phẩm, trừ đóng gói bên ngoài để vận chuyển. Nguyên liệu bao gói được gọi là bao bì sơ cấp hay bao bì thứ cấp tuỳ thuộc vào bao bì có tiếp xúc trực tiếp với sản phẩm hay không.
- Tiêu chuẩn (specification): các chỉ tiêu cụ thể quy định về chất lượng cho nguyên liệu, bán thành phẩm hay thành phẩm. Tiêu chuẩn được dùng làm cơ sở để đánh giá chất lượng sản phẩm.
- Giấy phép lưu hành, giấy phép sản phẩm, giấy chứng nhận đăng ký (marketing authorization, product licence, registration certificate): tài liệu pháp lý do cơ quan quản lý dược phẩm quốc gia có thẩm quyền cấp, trong đó xác định thành phần hoặc công thức của sản phẩm, tiêu chuẩn chất lượng nguyên liệu ban đầu, quy cách đóng gói, nhãn và điều kiện bảo quản sản phẩm.
- Quy trình thao tác chuẩn (standard operating procedure SOP): một quy trình bằng văn bản và đã được phê duyệt, đưa ra chỉ dẫn thực hiện các thao tác, ví dụ: vận hành, bảo dưỡng và làm vệ sinh máy, thẩm định, vệ sinh nhà xưởng và kiểm soát môi trường, lấy mẫu và thanh tra. Một số SOP có thể được sử dụng để bổ sung cho hồ sơ sản phẩm và hồ sơ sản xuất gốc cho một sản phẩm cụ thể.
- Tạp nhiễm (contamination): sự nhiễm không mong muốn các tạp chất có bản chất hoá học hoặc vi sinh, tiểu phân lạ vào nguyên liệu ban đầu hoặc sản phẩm trung gian trong quá trình sản xuất, lấy mẫu, đóng gói, bảo quản, vận chuyển.

- Sản xuất (manufacture): toàn bộ các hoạt động từ khi mua nguyên liệu và sản xuất kiểm tra chất lượng, xuất xưởng, bảo quản, phân phối thành phẩm và các biện pháp có liên quan khác.
- Nhà sản xuất (manufacturer): một công ty thực hiện các hoạt động như: sản xuất đóng gói, đóng gói lại, dán nhãn và dán nhãn lại dược phẩm.
- Kiểm tra chất lượng (quality control QC): tất cả mọi biện pháp kiểm tra được áp dụng trong suốt thời gian sản xuất để đảm bảo rằng sản phẩm luôn luôn đảm bảo tiêu chuẩn đã quy định về định tính, nồng độ, hàm lượng, độ tinh khiết và các đặc tính khác.
- Đảm bảo chất lượng (quality assurance QA): là một khái niệm rộng, bao trùm tất cả những vấn đề có ảnh hưởng chung hoặc riêng biệt tới chất lượng một sản phẩm.
- Biệt trữ (quarantine): nguyên liệu ban đầu, bao bì, sản phẩm trung gian hoặc thành phẩm được để riêng biệt trong một khu vực cách ly hoặc biện pháp thích hợp để chờ: kiểm nghiệm, tiến hành một công đoạn khác trong quá trình sản xuất xuất xưởng, tái chế hay loại bỏ.
- Nguyên liệu ban đầu (staring material): bao gồm hoạt chất (active ingredient) và tá dược (excipient) không phải là nguyên liệu bao gói dùng cho sản xuất thuốc.
- Sản phẩm trung gian (intermediate product): là sản phẩm đang trong giai đoạn sản xuất, chưa hoàn chỉnh.
- Thành phẩm (finished product): sản phẩm đã hoàn thiện, kể cả đóng gói vào bao bì cuối cùng và dán nhãn.
- Thẩm định (validation): phương pháp thích hợp để chứng minh rằng nguyên liệu, công thức bào chế, quy trình sản xuất, quy trình thao tác chuẩn, nhà xưởng, thiết bị, hệ thống hỗ trợ được sử dụng trong quá trình sản xuất và kiểm tra chất lượng luôn luôn đạt được kết quả mong muốn.

2.2. Đảm bảo chất lượng

2.2.1. Hệ thống đảm bảo chất lượng

Hệ thống đảm bảo chất lượng phù hợp sản xuất dược phẩm phải đạt được những nội dung cơ bản sau:

- Sản phẩm được thiết kế và đưa vào sản xuất phải đáp ứng được những yêu cầu của GMP và nguyên tắc có liên quan như: “Thực hành tốt phòng thí nghiệm” – GLP, “Thực hành tốt thử lâm sàng” – GCP.
- Các thao tác trong quá trình sản xuất và kiểm tra chất lượng được ghi rõ ràng bằng văn bản, theo đúng quy định của GMP.
- Trách nhiệm quản lý được nêu rõ trong bản mô tả công việc của cá nhân.
- Sử dụng đúng nguyên liệu ban đầu và bao bì đã ghi trong công thức gốc trong quá trình sản xuất.

- Thực hiện đầy đủ các bước kiểm tra nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, thành phẩm cũng như kiểm tra trong quá trình sản xuất (IPC), thẩm định, chuẩn hoá.
- Cần thực hiện việc đánh giá thường xuyên đối với chất lượng dược phẩm nhằm chứng minh độ ổn định của quy trình sản xuất.

2.2.2. Trách nhiệm của nhà sản xuất và hệ thống chất lượng

- Nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng sản phẩm, theo đúng quy định trong giấy phép lưu hành, nhằm mục đích cung cấp cho người sử dụng những chế phẩm đảm bảo chất lượng, an toàn và hiệu quả.
- Để đạt được mục tiêu về chất lượng một cách đáng tin cậy, cần có một hệ thống đảm bảo chất lượng được thiết kế toàn diện và triển khai, áp dụng nghiêm túc trong đó kết hợp chặt chẽ giữa "Thực hành tốt sản xuất GMP" và kiểm tra chất lượng – QC.
- Hệ thống chất lượng phải được lưu giữ hồ sơ đầy đủ và theo dõi về hiệu quả hoạt động.
- Tất cả các bộ phận trong hệ thống đảm bảo chất lượng phải đầy đủ nhân viên có năng lực, đủ nhà xưởng, máy móc – thiết bị và cơ sở phù hợp.

2.3. Nhân sự

2.3.1. Quy định chung

- Phải đủ số nhân viên cần thiết trong sản xuất và kiểm tra chất lượng.
- Có bản mô tả công việc cụ thể cho từng nhân viên.

2.3.2. Huấn luyện

Tất cả nhân viên cần được huấn luyện đầy đủ, chi tiết, cập nhật và nâng cao kiến thức chuyên môn. Trong đó gồm:

- Huấn luyện chung về GMP: khái niệm chung, đảm bảo chất lượng, nhân sự, nhà xưởng, thiết bị, vệ sinh, sản xuất, thẩm định – chuẩn hoá, kiểm tra chất lượng, xử lý sản phẩm thu hồi, khiếu nại, tự thanh tra và thanh tra chất lượng, hệ thống hồ sơ.
- Huấn luyện chuyên đề, ví dụ: hệ thống cung cấp và xử lý không khí, quả lý chất lượng, hệ thống mã số mã vạch, nghiên cứu độ ổn định và tuổi thọ của thuốc, thẩm định quy trình sản xuất, thẩm định phương pháp phân tích, sản xuất thuốc beta-lactam, viên nén sủi bọt, viên tác dụng kéo dài, thuốc tiêm đông khô, phương pháp thiết kế công thức các dạng thuốc, hệ thống ISO…
- Hồ sơ huấn luyện:
  + Công ty, xí nghiệp: chương trình, kế hoạch, nội dung, thời gian, người huấn luyện và kết quả.
  + Cá nhân: nội dung, thời gian, người huấn luyện và kết quả.

2.3.3. Sức khoẻ nhân viên

Kiểm tra trước khi tuyển dụng, định kỳ và sau khi nghỉ ốm đau.

2.3.4. Nhân viên chủ chốt

- Trưởng bộ phận sản xuất
- Trưởng bộ phận kiểm tra chất lượng
- Người được uỷ quyền

Được đào tạo bởi các chuyên ngành: hoá học (hữu cơ, phân tích) hoặc hoá sinh, công nghệ hoá học, vi sinh, dược lý – độc chất, sinh lý học hoặc các ngành khoa học khác.

2.3.5. Trách nhiệm và quan hệ giữa hai bộ phận sản xuất và kiểm tra chất lượng

Hoạt động độc lập nhưng quan hệ mật thiết, hợp tác, tương trợ.

Một số trách nhiệm chung:

- Phê duyệt các quy trình thao tác chuẩn (SOP).
- Theo dõi và kiểm soát môi trường sản xuất, vệ sinh.
- Thẩm định, chuẩn hoá.
- Đào tạo, lưu trữ hồ sơ.
- Phê duyệt và theo dõi nhà cung cấp nguyên liệu, nhà sản xuất theo hợp đồng…

2.4. Nhà xưởng

2.4.1. Quy định chung

- Xưởng, dây chuyền, nhà máy sản xuất dược phẩm phải được xây dựng ở khu vực sao cho hạn chế tối thiểu hoặc tránh được:
  + Ô nhiễm do môi trường xung quanh, ví dụ: bệnh viện, nhà máy khác…
  + Nhiễm chéo.
  + Lũ lụt.
  + Gây ô nhiễm, ảnh hưởng tới môi trường xung quanh.
- Xưởng, dây chuyền, nhà máy sản xuất dược phẩm được thiết kế sao cho:
  + Thuận tiện cho sản xuất: bố trí dây chuyền hợp lý, cấp độ sạch tuỳ theo từng khu vực phụ thuộc vào loại chế phẩm sản xuất và công nghệ.
  + Thuận tiện cho quá trình vận chuyển nguyên liệu và lối đi của nhân viên cũng như khách thăm quan, khi kiểm tra không ảnh hưởng tới sản xuất.
  + Hợp lý cho lắp đặt thiết bị.
  + Thuận tiện cho quá trình bảo trì, sửa chữa.
  + Dễ dàng làm vệ sinh.
  + Lắp đặt hệ thống đường ống đúng quy định.
  + Phải có các khu vực riêng cho sản xuất như: tiếp nhận, biệt trữ, bảo quản nguyên liệu, cân và cấp phát, pha chế, bảo quản bán thành phẩm, đóng gói, biệt trữ và bảo quản thành phẩm.
  + Phải có các khu vực riêng dùng để: tháo dỡ bao bì nguyên liệu, đóng thùng xuất kho, lấy mẫu, rửa dụng cụ, thiết bị, kiểm tra trong quá trình sản xuất (IPC), tái chế sản phẩm, phòng thay quần áo vô khuẩn…

+ Phải có các khu vực riêng dùng để sản xuất: sản phẩm không vô khuẩn, sản phẩm vô khuẩn, chế phẩm chứa dược chất nhóm beta-lactam, có nguồn gốc sinh học…
+ Phải có các khu vực riêng tách biệt với khu vực sản xuất dùng cho nhân viên như: phòng nghỉ, căn tin, phòng thay đồ quần áo bình thường, nhà vệ sinh, khu vực nuôi động vật thí nghiệm.

2.4.2. Xây dựng

– Ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm và thông gió cần thiết kế, lắp đặt sao cho phù hợp với: sản xuất, bảo quản và vận hành thiết bị.
– Hệ thống ống dẫn, thông khí, điện… phải được lắp đặt sao cho dễ dàng làm vệ sinh.
– Các sản phẩm đặc biệt (β-lactam, có nguồn gốc sinh học, hormon, thuốc chống ung thư…): được sản xuất trong khu vực biệt lập, có hệ thống xử lý không khí riêng.
– Đối với các công đoạn, thao tác trong sản xuất sinh bụi, cần phải có: hệ thống hút và lọc bụi.
– Ngăn ngừa tối đa ảnh hưởng xấu của môi trường bằng các biện pháp:
  + Chống ẩm: sơn mặt ngoài tường bằng sơn chống ẩm, chống thấm cho nền nhà bằng vật liệu thích hợp, dùng máy hút ẩm cục bộ cho các phòng cần độ ẩm thấp …
  + Phòng chống lũ, lụt bằng cách xây dựng nhà xưởng ở nơi cao, có hệ thống thoát nước tốt.
– Phòng chống côn trùng, chuột bọ…
– Hệ thống chống đột nhập.
– Hệ thống báo cháy và chữa cháy.
– Cần có cửa thoát hiểm phù hợp với từng khu vực riêng.
– Ngăn cách khu vực có cấp độ sách khác nhau bằng các chốt gió.

2.4.3. Vật liệu

GMP-WHO không quy định cụ thể, nhưng cần tuân theo một số yêu cầu:

– Vật liệu dùng để xây dựng sàn, trần và tường cần phải: rắn chắc, không thấm, không xốp, chịu được ma sát do làm vệ sinh.
– Mặt trong của sàn, trần và tường cần phải: nhẵn, không nứt nẻ, không có kẽ hở, những chỗ tiếp giáp phải được hàn kín, không bong lóc sơn, dễ dàng làm vệ sinh.

Có thể sử dụng một số vật liệu sau:

Sàn:

– Bê tông tráng xi măng: giá thành rẻ, tuy nhiên khó lau chùi ở chỗ tiếp giáp, không chịu được hoá chất, không đẹp, nên dùng cho nhà kho.

- Bê tông được lát một lớp gạch men: cứng và bền, chịu được hoá chất, ít bị mòn, dễ sửa chữa, trơn khi bị ẩm, thường dùng cho phòng thí nghiệm.
- Bê tông lát polyvinyl: chịu hoá chất có mực độ, dễ bị trầy xước, khả năng chịu lực không cao, thích hợp cho văn phòng, hành lang và phòng thí nghiệm.
- Bê tông tráng epoxy (polyurethan): cứng, không trơn, ít bị nhiễm khuẩn, dễ bị trầy xước, thích hợp cho các khu vực sản xuất thuốc vô khuẩn.

Tường:

- Tường bằng gạch hay đá tảng, được sơn chống thấm: có thể nứt nẻ nếu xây không tốt, có thể sinh bụi khi sửa chữa.
- Vật liệu mạ kim loại, nhôm hoặc thép không rỉ: không bong lóc, bền vững, khó sửa chữa khi cần thiết, giá thành cao.

Trần, trần công tác:

- Trần bê tông: chịu lực tốt, dễ đi lại sửa chữa, thiết kế phải chính xác, thích hợp cho phòng pha chế thuốc vô khuẩn…
- Trần công tác: cần có khung chịu lực, không thích hợp cho phòng vô khuẩn.

Hiện nay, một số cơ sở sử dụng panen chế sẵn có khả năng chịu lực tốt, chống cháy để xây dựng nhà xưởng. Ưu điểm là xây dựng nhanh, đẹp. Nhược điểm: giá thành khá cao.

2.5. Thiết bị, máy dùng cho sản xuất và kiểm tra chất lượng

2.5.1. Yêu cầu chung về thiết kế, chế tạo

- Phải dễ dàng khi cọ rửa, vệ sinh.
- Không được dùng vật liệu amian (lọc, đóng gói…).
- Các chất bôi trơn không được tiếp xúc với sản phẩm.
- Vật liệu lọc không được nhả sợi vào dung dịch.
- Hiệu năng phải đồng nhất.
- Bề mặt tiếp xúc: không phản ứng, không hấp thụ các thành phần trong dạng thuốc.
- Có thể tiệt khuẩn được đối với các chế phẩm vô khuẩn.

2.5.2. Lắp đặt

- Bố trí có trật tự để tránh ô nhiễm, nhầm lẫn, nên sử dụng thiết bị kín.
- Với thiết bị hỏng, cần đưa ra khỏi khu vực sản xuất để kiểm tra chất lượng. Nếu chưa hoặc không chuyển được, cần dán nhãn ghi rõ máy hỏng đề phòng vô ý sử dụng trong quá trình sản xuất và kiểm tra chất lượng.
- Với thiết bị không di chuyển, phải cố định với sàn.

2.5.3. Biện pháp an toàn

- Thiết bị làm việc với vật liệu dễ cháy nổ phải có bộ phận chống nổ.
- Thiết bị sinh tĩnh điện hay thùng chứa dung môi dễ cháy phải có dây nối đất.

2.5.4. Sử dụng

- Trong khi vận hành phải có nhãn ghi rõ tên sản phẩm đang sản xuất, số lô.

– Được dán nhãn đã làm vệ sinh sau khi sản xuất.

2.5.5. Tài liệu

– Phải có đầy đủ các quy trình thao tác chuẩn (SOP) về lắp đặt, vận hành, thẩm định, chuẩn hoá, vệ sinh, bảo dưỡng, sửa chữa.
– Lý lịch thiết bị.
– Sổ tay sử dụng.
– Hướng dẫn an toàn lao động.

2.6. Biện pháp vệ sinh và tiêu chuẩn vệ sinh

2.6.1. Mục tiêu

Hạn chế tới mức thấp nhất ô nhiễm, nhiễm chéo cho sản phẩm, nhằm sản xuất được sản phẩm đạt 3 yêu cầu: tinh khiết, an toàn, hiệu quả.

2.6.2. Quy định chung

Điều kiện vệ sinh:

– Sử dụng các chất tẩy rửa và tẩy uế thích hợp, có tiêu chuẩn.
– Tránh dùng khí nén, bàn chải và chổi để làm vệ sinh nhà xưởng, thiết bị.
– Nước dùng để tráng thiết bị và thùng chứa: nước khử khoáng cho các sản phẩm không vô khuẩn như thuốc uống, thuốc viên… Nước cất pha tiêm cho sản phẩm vô khuẩn như thuốc tiêm, thước tiêm truyền, thuốc nhỏ mắt…
– Tiến hành vệ sinh nhà xưởng, thiết bị, con người phải theo các SOP đã được thẩm định trước khi ban hành và tái thẩm định.
– Sau khi làm vệ sinh phải ghi đầy đủ trong hồ sơ lô sản xuất.

Vệ sinh cá nhân:

– Yêu cầu về sức khoẻ: nhân viên tham gia sản xuất phải được khám sức khoẻ định kỳ. Sau khi nghỉ ốm, đau phải khám lại. Người mắc các bệnh truyền nhiễm, bệnh ngoài da, vết thương hở không được vào khu vực sản xuất.
– Thói quen vệ sinh: cấm không được ăn, uống, nhai kẹo cao su, hút thuốc, chải tóc… trong khu vực sản xuất. Phải rửa tay sau khi đi vệ sinh, trước khi vào khu vực sản xuất và sau khi cầm vật liệu.
– Quy trình thao tác chuẩn vệ sinh cá nhân, ví dụ: thay trang phục, giầy dép, rửa tay…) được áp dụng với tất cả các đối tượng là nhân viên sản xuất, nhân viên kỹ thuật, hợp đồng, khách thăm quan, cán bộ thanh tra và quản lý.
– Trang phục cho nhân viên làm việc ở các cấp độ sạch khác nhau:

Mức D: tóc, râu cần che kín bằng khăn hoặc mũ. Quần áo bảo hộ chung.

Mức C: tóc, râu cần che kín. Quần áo 1 hoặc 2 mảnh, tay áo dài, cày kín, cổ cao. Giầy hoặc ủng phù hợp. Trang phục không gây nhiễm bụi.

Mức B: tóc, râu cần che kín. Đội khăn chùm đầu, gấp nếp vào trong cổ áo. Đeo mặt nạ để tránh ô nhiễm do nước bọt. Găng tay cao su vô khuẩn, không xoa bột. Đi giầy vô khuẩn. Ống quần bỏ vào trong giầy, ống tay áo bỏ vào găng. Mặt nạ, găng tay phải được thay sau mỗi ca làm việc.

Mực A: như mức B. Ngoài ra, không được cầm các vật dụng ngoài khu vực này.

Vệ sinh nhà xưởng:

– Trong các phòng sản xuất thuốc vô khuẩn, nói chung không nên đặt bồn rửa để tránh ô nhiễm. Trường hợp đặc biệt phải cung cấp nước sạch để rửa (đạt tiêu chuẩn nước uống).
– Không để các loại thuốc diệt côn trùng, chuột bọ trong khu vực sản xuất để tránh ô nhiễm nguyên liệu, thiết bị, sản phẩm trung gian và thành phẩm.
– GMP-WHO quy định: không nên dùng đèn tử ngoại để thay thế cho phương pháp khử khuẩn bằng hoá chất do hiệu quả sát khuẩn kém.
– Nhằm đảm bảo mức độ sạch cho các khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. GMP-WHO quy định về mức độ nhiễm tiểu phân trong không khó (bảng 17.1) và giới hạn mức độ ồ nhiễm vi sinh vật (bảng 17.2).

Bảng 17.1. Phân loại mức độ số lượng tiểu phân trong không khí

Cấp sạch	Trạng thái nghỉ		Trạng thái hoạt động	
	Số lượng tối đa các tiểu phân cho phép / 1 m^3 không khí		Số lượng tối đa các tiểu phân cho phép / 1 m^3 không khí	
	0,5 – 5 µm	> 5 µm	0,5 – 5 µm	> 5 µm
A	3500	0	3500	0
B	3500	0	3500	2000
C	350000	2000	350000	20000
D	3500000	20000	Không quy định	Không quy định

Bảng 17.2.Giới hạn mực độ Ô nhiễm vi sinh vật

Cấp sạch	Lấy mẫu không khí (CFU / m^3)	Đặt đĩa thạch tiếp xúc (đường kính 55 mm)(CFU/ đĩa)	Đặt đĩa thạch tiếp xúc (đường kính 55 mm)(CFU/đĩa)	In găng tay (5 ngón tay)(CFU/găng)
A	< 3	< 3	< 3	< 3
B	10	5	5	5
C	100	50	25	
D	200	100	50	-

* CFU: Colony Forming Unit

Vệ sinh thiết bị:

– Sau khi làm vệ sinh theo các SOP, phải có cán bộ kiểm tra, ký tên, ghi hồ sơ và treo biển thiết bị đã làm sạch.
– Khi làm vệ sinh, nên sử dụng máy hút bụi và khăn ướt để tránh gây ô nhiễm.
– Cần có một khu vực riêng trong dây chuyền sản xuất để làm vệ sinh đối với các thiết bị có thể tháo rời hoặc di chuyển được.

Chú ý: Khách thăm quan, nhân viên chưa qua đào tạo về GMP tốt nhất là không nên cho vào khu vực sản xuất và kiểm tra chất lượng. Trường hợp bắt buộc phải cho vào, cần trang bị quần áo, mũ, khẩu trang và phải giám sát chặt chẽ.

2.7. Thẩm định (validation)

2.7.1. Khái niệm

Thẩm định là phương pháp thích hợp để chứng minh rằng nguyên liệu, công thức bào chế, quy trình sản xuất, quy trình thao tác chuẩn nhà xưởng, thiết bị, hệ thống hỗ trợ được sử dụng trong quá trình sản xuất và kiểm tra chất lượng luôn luôn đạt được kết quả.

2.7.2. Nội dung thẩm định

- Thẩm định thiết kế hay DQ – design qualification: thẩm định nhà xưởng, khu vực phụ trợ, trang thiết bị đã được xây dựng và quy trình có được thiết kế theo đúng yêu cầu của GMP hay không.
- Thẩm định lắp đặt hay IQ – installation qualification: thẩm định nhà xưởng, khu vực phụ trợ và trang thiết bị đã được xây dựng và lắp đặt theo đúng tiêu chuẩn thiết kế ban đầu hay không.
- Thẩm định vận hành hay OP – operational qualification: thẩm định nhà xưởng, khu vực phụ trợ và trang thiết bị hoạ động theo đúng tiêu chuẩn thiết kế ban đầu.
- Thẩm định hiệu năng hay PQ – perfomance qualification: thẩm định một thiết bị hoặc một quy trình (sản xuất, vệ sinh hay kiểm nghiệm) có đáp ứng tiêu chuẩn và đặc tính chất lượng đã định do thiết bị hay quy trình đáp ứng hoặc sản xuất.

2.8. Sản xuất

2.8.1. Nguyên tắc

Mọi thao tác trong quá trình sản xuất phải theo đúng quy trình đã định, đúng với giấy phép sản xuất và lưu hành.

2.8.2. Quy định chung

- Việc xử lý nguyên vật liệu và sản phẩm, ví dụ như tiếp nhận và biệt trữ, lấy mẫu, bảo quản, dán nhãn, cấp phát, pha chế, đóng gói và phân phối đều phải thực hiện đúng các quy trình thao tác chuẩn.
- Tránh thực hiện sai lệch so với quy trình thao tác chuẩn. Nếu có sai lệnh hoặc điều chỉnh, cần có văn bản phê duyệt của người có trách nhiệm, của bộ phận đảm bảo chất lượng.
- Khi sản xuất các sản phẩm khác nhau, không nên tiến hành đồng thời hoặc liên tiếp trong cùng một phòng trừ khi đã chứng minh rằng không có khả năng nhầm lẫn và nhiễm chéo.
- Trong suốt quá trình sản xuất, tất cả nguyên liệu, bao bì đựng bán thành phẩm, máy móc, thiết bị chính đều phải dán nhãn ghi rõ tên sản phẩm, số lô. Trong một số trường hợp, cần ghi lại tên của sản phẩm đã sản xuất trước đó.

- Việc ra, vào xưởng sản xuất nên hạn chế, chỉ có nhân viên có thẩm quyền mới được ra vào.
- Những sản phẩm không phải thuốc không được sản xuất ở cũng khu vực hoặc trên cũng máy móc, thiết bị dùng để sản xuất dược phẩm.

2.8.3. Đề phòng nhiễm chéo và nhiễm khuẩn trong quá trình sản xuất

- Chú ý khi thao tác với nguyên vật liệu, sản phẩm khô vì có khả năng tạo thành và phát tán bụi. Cần có thiết bị và biện pháp kiểm soát không khí thích hợp.
- Hạn chế tối đa khả năng nhiễm và nhiễm chéo nguyên liệu, bán thành phẩm, thành phẩm trong quá trình sản xuất do con người, môi trường, thiết bị. Đặc biệt chú ý kh sản xuất các chế phẩm vô khuẩn, chế phẩm có nguồn gốc sinh học, nguyên liệu độc hại, chất độc tế bào…
- Tránh nhiễm chéo bằng một số biện pháp như:
  + Sản xuất từng sản phẩm, thực hiện các công đoạn trong khu vực riêng, khép kín và riêng biệt nếu cần. Ví dụ: chế phẩm beta-lactam, vacxin, sinh phẩm…
  + Tiến hành sản xuất từng loại sản phẩm theo chiến dịch, sau đó làm vệ sinh tẩy uế nhà xưởng.
  + Lắp đặt chối gió phù hợp, chênh lệnh áp suất, hệ thống cấp và thải không khí.
  + Hạn chế tối đa nguy cơ tạp nhiễm do tái tuần hoàn không khí không qua xử lý.

2.9. Kiểm tra chất lượng

2.9.1. Vai trò

Kiểm tra chất lượng là một phần của GMP, liên quan tới lấy mẫu, xây dựng và thẩm định tiêu chuẩn và phương pháp kiểm nghiệm nguyên liệu, bán thành phẩm, thành phẩm. Kiểm tra chất lượng không chỉ giới hạn trong phòng thí nghiệm mà bao gồm tất cả những vấn đề liên quan tới chất lượng sản phẩm.

2.9.2. Những yêu cầu cơ bản

- Kiểm tra chất lượng phải độc lập với sản xuất.
- Cơ sở dùng để kiểm tra chất lượng phải đạt các nguyên tắc "Thực hành tốt phòng thí nghiệm GLP".

2.9.3. Nội dung chính

- Kiểm tra nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.
- Xem xét hồ sơ lô sản xuất.
- Nghiên cứu độ ổn định của bán thành phẩm, thành phẩm, sản phẩm pha lại (hỗn dịch, bột pha tiêm…) và cả nguyên liệu khi cần thiết.

2.10. Tự thanh tra

2.10.1. Nguyên tắc

Mục đích của tự thanh tra là để đánh giá việc chấp hành của nhà sản xuất theo nguyên tắc GMP trong mọi lĩnh vực sản xuất và kiểm tra chất lượng.

2.10.2. Nội dung

Cơ sở sản xuất cần đặt ra chương trình tự thanh tra theo nguyên tắc GMP những vấn đề sau: Nhân sự, nhà xưởng, bảo dưỡng nhà xưởng và thiết bị, bảo quản nguyên liệu ban đầu và thành phẩm, máy móc thiết bị dùng sản xuất và kiểm tra chất lượng, sản xuất và kiểm tra trong quá trình sản xuất, kiểm tra chất lượng, hồ sơ tài liệu, vệ sinh, chương trình thẩm định, chuẩn hoá thiết bị, quy trình thu hồi sản phẩm, xử lý khiếu nại, kiểm soát nhãn, biện pháp khắc phục ở lần tự thanh tra trước.

2.11. Khiếu nại

Nguyên tắc

- Cần có cán bộ chịu trách nhiệm xử lý khiếu nại và quyết định biện pháp xử lý.
- Có đầy đủ quy trình thao tác chuẩn về biện pháp xử lý khiếu nại, thu hồi sản phẩm.
- Chú trọng đặc biệt tới sản phẩm khiếu nại bị giả mạo.
- Thiết lập đầy đủ hồ sơ về sàn phẩm khiếu nại.
- Tiến hành thu hồi sản phẩm nếu cần.
- Thông báo cho cơ quan quản lý biết biện pháp xử lý các trường hợp do lỗi của nhà sản xuất, sản phẩm kém phẩm chất hoặc bị làm giả.

2.12. Thu hồi sản phẩm

2.12.1. Nguyên tắc

Cần có một hệ thống để thu hồi nhanh chóng và có hiệu quả sản phẩm được biết hoặc nghi ngờ có sai, hỏng trên thị trường.

2.12.2. Thực hiện

- Cần có cán bộ chịu trách nhiệm thu hồi sản phẩm.
- Có đủ quy trình thao tác chuẩn về biện pháp, bảo quản sản phẩm thu hồi.
- Thiết lập đầy đủ hồ sơ về sản phẩm thu hồi.
- Thông báo cho cơ quan quản lý ở tất cả mọi nơi đã phân phối sản phẩm biết về dự định thu hồi sản phẩm.

2.13. Sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng

2.13.1. Nguyên tắc

Về sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng cần được xác định rõ ràng, được thống nhất và có kiểm soát.

2.13.2. Quy định chung

- Tất cả kế hoạch sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng đều phải theo đúng giấy phép lưu hành của sản phẩm.
- Hợp đồng phải cho phép bên hợp đồng được kiểm tra cơ sở sản xuất của bên nhận hợp đồng.

2.13.3. Bên hợp đồng

- Chịu trách nhiệm đánh giá năng lực của bên nhận hợp đồng, đặc việt là việc thực hiện đúng nguyên tắc GMP.

- Cung cấp cho bên nhận hợp đồng tất cả thông tin cần thiết liên quan tới sản xuất và kiểm tra chất lượng sản phẩm.

2.13.4. Bên nhận hợp đồng

- Có đủ điều kiện sản xuất và kiểm tra chất lượng sản phẩm, có giấy phép sản xuất.
- Không được chuyển cho bên thứ ba công việc đã nhận khi chưa được bên hợp đồng đánh giá và cho phép.

2.13.5. Bản hợp đồng

- Cần xây dựng bản hợp đồng giữa bên hợp đồng và bên nhận hợp đồng, trong đó nếu rõ trách nhiệm của mỗi bên.
- Nội dung kỹ thuật của hợp đồng phải được soạn thảo bởi những người có thẩm quyền, nắm vũng kiến thức về công nghệ dược, kiểm nghiệm dược phẩm và GMP.
- Hồ sơ sản xuất và kiểm nghiệm theo hợp đồng phải được thiết lập, bảo quản theo đúng quy định của GMP.

2.14. Hồ sơ, tài liệu

2.14.1. Nguyên tắc

Hồ sơ tài liệu là một phần thiết yếu của hệ thống đảm bảo chất lượng và vì vậy cần phải thiết lập cho mọi vấn đề có liên quan tới GMP.

2.14.2. Mục đích

Xác định các tiêu chuẩn và quy trình thao tác chuẩn cho tất cả nguyên vật liệu phương pháp sản xuất cũng như kiểm tra chất lượng. Hồ sơ tài liệu phương pháp sản xuất cũng như kiểm tra chất lượng. Hồ sơ tài liệu đảm bảo cho toàn thể nhân viên có liên quan tới sản xuất và kiểm tra chất lượng hiểu biết nội dung, công việc cần thao tác, hành động. Cũng có thể dùng để tra cứu lịch sử của lô sản xuất hoặc nghiên cứu số liệu, nhằm hoàn thiện sản phẩm. Đôi khi dùng để cung cấp thông tin cho cơ quan điều tra hoặc cơ quan quản lý.

2.14.3. Quy định chung

- Hồ sơ tài liệu cần được xây dựng, soạn thảo, rà soát và phân phát một cách thận trọng. Cần tuân theo những nội dung ghi trong giấy phép sản xuất và lưu hành.
- Phải được người có thẩm quyền phê duyệt, ký và ghi ngày tháng.
- Nội dung rõ ràng, trình bày có trật tự, dễ hiểu, dễ thực hiện.
- Thường xuyên rà soát, cập nhật.
- Số liệu và hồ sơ cần lưu giữ có thể được ghi lại bằng hệ thống xử lý số liệu điện tử hoặc các phương tiện đáng tin cậy khác. Hồ sơ lưu trong máy tính phải được bảo mật và bảo vệ bằng cách sao lại sang băng, đĩa từ, quay phim hoặc in ra giấy.

2.14.4. Các loại hồ sơ tài liệu

- Nhãn: nguyên liệu, thiết bị, bao bì, bán thành phẩm, thành phẩm, hoá chất chất chuẩn, thuốc thử dùng cho sản xuất và kiểm tra chất lượng.

- Tiêu chuẩn và quy trình kiểm nghiệm.
- Tiêu chuẩn nguyên liệu ban đầu và bao bì.
- Tiêu chuẩn sản phẩm trung gian và bán thành phẩm.
- Tiêu chuẩn thành phẩm.
- Công thức gốc.
- Hướng dẫn đóng gói.
- Hồ sơ pha chế lô.
- Hồ sơ đóng gói lô.
- Các quy trình thao tác chuẩn (SOP) dùng trong sản xuất và kiểm tra chất lượng.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. Mục tiêu của Thực hành tốt sản xuất thuốc.
2. Trình bày tóm tắt quá trình thực hiện GMP ở nước ta.
3. Nêu được một số khái niệm dùng trong GMP: hoạt chất dược dụng, chối gió, lô, số lô, hồ sơ lô, khu vực sạch, nhiễm chéo, công thực gốc, nguyên liệu bao gói, tái chế, tiêu chuẩn, giấy phép lưu hành, quy trình thao tác chuẩn, tạp nhiễm, biệt trữ, nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, thành phẩm, thẩm định.
4. Nêu được nội dung cơ bản của đám bảo chất lượng theo quy định của GMP.
5. Nêu được nội dung cơ bản của công tác nhân sự theo quy định của GMP.
6. Nêu được yêu cầu cơ bản của nhà xưởng, xây dựng theo quy định của GMP.
7. Nêu được yêu cầu cơ bản của thiết bị, máy dùng cho sản xuất và kiểm tra chất lượng theo quy định của GMP.
8. Nêu được yêu cầu cơ bản của vệ sinh và tiêu chuẩn vệ sinh theo quy định của GMP.
9. Nêu được khái niệm và nội dung thẩm định theo quy định của GMP.
10. Nêu được yêu cầu cơ bản của sản xuất theo quy định của GMP.
11. Nêu được yêu cầu cơ bản của tự thanh tra theo quy định của GMP.

Nêu được nội dung cơ bản của hồ sơ tài liệu theo quy định của GMP